



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 738 726 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
23.10.1996 Patentblatt 1996/43

(51) Int. Cl.⁶: C07D 417/04, A61K 31/425,
C07D 413/04, C07D 263/58,
C07D 419/04, C07F 9/6584,
C07F 9/6558, C07D 417/14,
C07D 413/06

(21) Anmeldenummer: 96105539.9

(22) Anmelddatum: 09.04.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorität: 21.04.1995 DE 19514769
27.11.1995 DE 19544106

(71) Anmelder: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

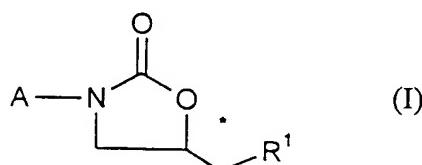
(72) Erfinder:

- Stolle, Andreas, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Häbich, Dieter, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Bartel, Stephan, Dr.
51465 Bergisch Gladbach (DE)

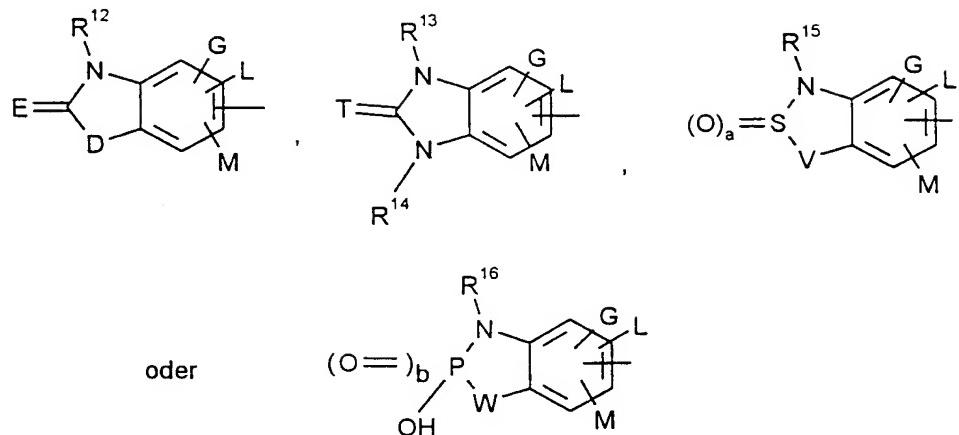
- Riedl, Bernd, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Ruppelt, Martin, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Wild, Hanno, Dr.
Orange, Connecticut 06477 (US)
- Endermann, Rainer, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Bremm, Klaus-Dieter, Dr.
45661 Recklinghausen (DE)
- Kroll, Hein-Peter, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Labischinski, Harald, Prof. Dr.
42109 Wuppertal (DE)
- Schaller, Klaus, Dr.
42109 Wuppertal (DE)
- Werling, Hans-Otto, Dr.
42115 Wuppertal (DE)

(54) Heteroatomhaltige Benzocyclopentanoxazolidinone mit antibakteriellen Wirkung

(57) Die Erfindung betrifft heteroatomhaltige Benzocyclopentanoxazolidinone der Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.



A steht für einen Rest der Formel



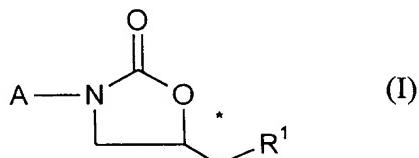
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft heteroatomhaltige Benzocyclopentanoxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600, US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner werden in der PCT 93 08 179 A Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase inhibitorischer Wirkung beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft heteroatomhaltige Benzocyclopentanoxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



20
in welcher

R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel - OR², O-SO₂R³ oder -NR⁴R⁵
steht,
25 worin

R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

30 R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

35 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten,
oder

40 R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel - CO-R⁶, P(O)(OR⁷)(OR⁸) oder - SO₂-R⁹ bedeutet,
worin

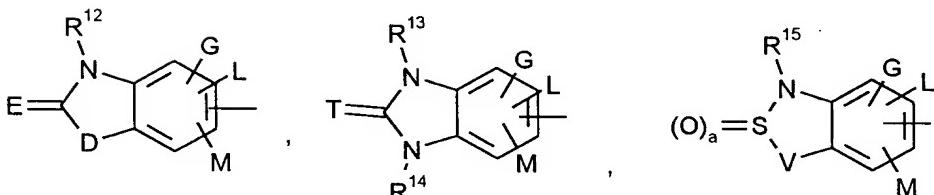
45 R⁶ Cycloalkyl oder Halogen-substituiertes Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet, oder

50 R⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind,
oder

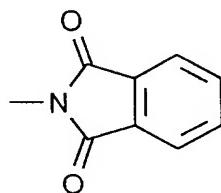
geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
oder

55 R¹⁰ eine Gruppe der Formel - NR¹⁰R¹¹ bedeutet,
worin

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

- 55 R^6 einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist
- 5 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 10 R^9 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet
- 15 A für einen Rest der Formel
- 20
- 25 
- 30 steht,
worin
- G, L und M gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel - CO-NR¹⁷R¹⁸ stehen,
worin
- 35
- 40 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,
- 45 R^{12} Wasserstoff, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oxy carbonyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_c-NR¹⁹R²⁰, R²¹-N-SO₂-R²², R²³R²⁴-N-SO₂⁻, R²⁵-S(O)_d- oder
- 50
- 55

5



10

substituiert ist,
worin

c

15 R¹⁹, R²⁰ und R²¹

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25 d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²² und R²⁵

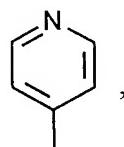
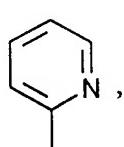
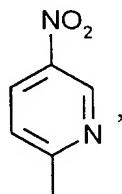
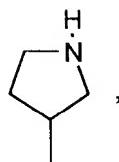
gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Tolyl bedeuten,
oder

30

R¹²

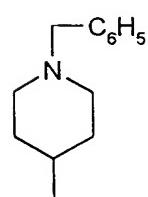
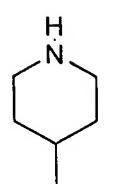
einen Rest der Formeln

35

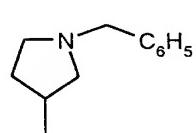


40

45



oder



50

55

bedeutet oder

eine Gruppe der Formel -COCl₃ oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls Trifluormethyl, Trichlormethyl oder durch eine Gruppe der Formel -OR²⁶ substituiert ist,
worin

EP 0 738 726 A1

26	R^{26}	Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
5	R^{12}	eine Gruppe der Formel $-(CO)_e-NR^{27}R^{28}$, $-NR^{29}-SO_2R^{30}$, $R^{31}R^{32}-N-SO_2-$ oder $R^{33}-S(O)_f$ bedeutet, worin
10	e	die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
	R^{27} und R^{28} und R^{29}	jeweils die oben angegebene Bedeutung von R^{19} , R^{20} und R^{21} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
15	R^{31} und R^{32}	die oben angegebene Bedeutung von R^{17} und R^{18} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
20	f	die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
	R^{30} und R^{33}	die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R^{22} und R^{25} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
25	D	ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
	E	ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,
	T	ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,
30	R^{13} und R^{14}	die oben angegebene Bedeutung von R^{12} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
35	T	ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{12} haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R^{12} , R^{13} und R^{14} nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR^{34} bedeuten, worin R^{34} mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R^{12} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
40		
45	R^{34}	Cyano oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{35}$ bedeutet, worin
	R^{35}	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro oder Halogen substituiert sind,
50	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe $N-R^{14}$ bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
55	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
	R^{15} und R^{16}	die oben angegebene Bedeutung von R^{12} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und deren tautomere Formen, Isomere und Salze.

Tautomerie der erfindungsgemäßen Verbindungen bezieht sich in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituentendefinitionen von E, T, R¹², R¹³ und R¹⁴ auf die Möglichkeit der Verlagerung der exocyclischen Doppelbindungen in den 5-gliedrigen Heterocyclus.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der heteroatomhaltigen Benzocyclopentanoxazolidinone können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

10 Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natriumsalze) oder Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

15 Als Salze können außerdem Reaktionsprodukte mit C₁-C₄-Alkylhalogenide, insbesondere C₁-C₄-Alkylijodide fungieren.

Heterocyclus steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl oder Piperazinyl.

20 Dazu gehören auch über N-gebundene, 5- bis 6-gliedrige gesättigte Heterocyclen, die außerdem als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten können, wie beispielsweise Piperidyl, Morpholinyl oder Piperazin oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Piperidyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

25 Hydroxschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyran-3-yl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, tert. Butyldimethylsilyl oder Tetrahydropyran-3-yl.

30 Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

35 Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Fluoren-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

40 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen

45 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

R ¹	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel - OR ² , O-SO ₂ R ³ oder -NR ⁴ R ⁵ steht, worin
R ²	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
R ³	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Toluolyl bedeutet
R ⁴ und R ⁵	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, tert. Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten, oder

EP 0 738 726 A1

- R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁶, P(O)(OR⁷)(OR⁸) oder -SO₂-R⁹ bedeutet, worin
- 5 R⁶ Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet, oder
- 10 R⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder
geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
eine Gruppe der Formel -NR¹⁰R¹¹ bedeutet,
worin
- 15 R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 20 R⁶ Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrryl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind
- 25 R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 30 R⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
A für einen Rest der Formel
- 35 30 R¹²
E=D
N
G
L
M
35 R¹³
T=N
R¹⁴
N
G
L
M
35 R¹⁵
(O)_a=S
V
N
G
L
M
- 40 40 oder R¹⁶
(O=)_bP
W
OH
N
G
L
M
45 steht,
worin
- 50 G, L und M gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁷R¹⁸ stehen,
worin
- 55 R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

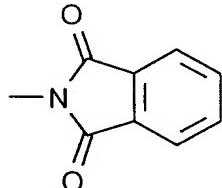
EP 0 738 726 A1

R¹²

Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

5 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Phenyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyloxycarbonyl, Naphthyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_c-NR¹⁹R²⁰, R²¹-N-SO₂-R²², R²³R²⁴-N-SO₂- oder

10



15

substituiert ist,
worin

20

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25 R¹⁹, R²⁰ und R²¹

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Piperidyrlring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Methyl, Ethyl oder Acetyl substituiert sind,

30 R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

35 d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

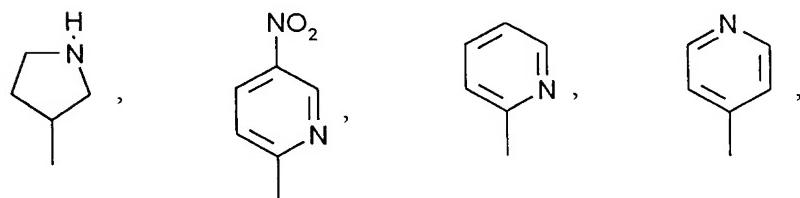
R²² und R²⁵

gleich oder verschieden sind und
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Tolyl bedeuten,
oder

40 R¹²

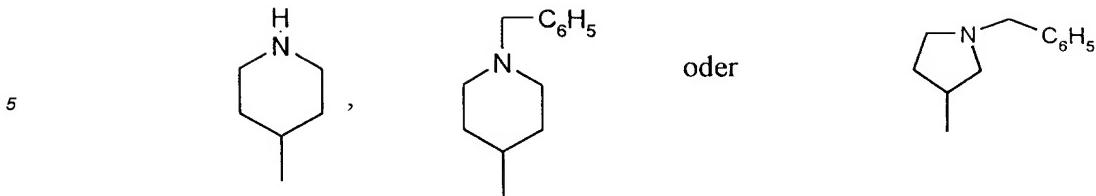
einen Rest der Formeln

45



50

55



- bedeutet oder
eine Gruppe der Formel $-\text{COCl}_3$ oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl oder eine Gruppe der Formel $-\text{OR}^{26}$ substituiert ist,
worin
- 20 R^{26} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist,
oder
- R^{12} eine Gruppe der Formel $-(\text{CO})_e\text{-NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{-SO}_2\text{R}^{30}$, $\text{R}^{31}\text{R}^{32}\text{-N-SO}_2^-$ oder $\text{R}^{33}\text{-S(O)}_f$ bedeutet,
worin
- 25 e die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- R^{27} , R^{28} und R^{29} die jeweils oben angegebene Bedeutung von R^{19} , R^{20} und R^{21} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- 30 R^{31} und R^{32} die oben angegebene Bedeutung von R^{17} und R^{18} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- f die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
- 35 R^{30} und R^{33} die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R^{22} und R^{25} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- D ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
- 40 E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,
- T ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,
- 45 R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{12} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
oder
- T ein Schwefelatom bedeutet,
mit der Maßgabe, daß R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{12} haben,
aber nicht für Wasserstoff stehen,
oder im Fall, daß R^{12} , R^{13} und R^{14} nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR^{34} bedeuten, worin R^{34} mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R^{12} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
oder
- 50 R^{34} Cyano oder eine Gruppe der Formel $-\text{CO}_2\text{R}^{35}$ bedeutet,
worin

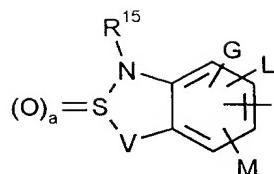
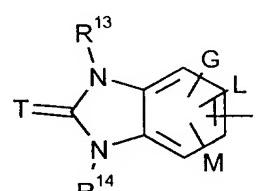
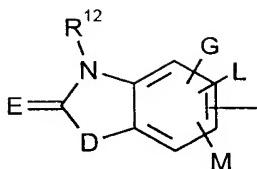
EP 0 738 726 A1

5	R ³⁵	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
5	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R ¹⁴ bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
10	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
10	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
10	R ¹⁵ und R ¹⁶	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und deren tautomeren Formen und Salze.
15		Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher
20	R ¹	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR ² , O-SO ₂ R ³ oder -NR ⁴ R ⁵ steht, worin
25	R ²	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
25	R ³	Methyl, Ethyl, Phenyl oder Toluolyl bedeutet,
30	R ⁴ und R ⁵	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten, oder
35	R ⁴ oder R ⁵	eine Gruppe der Formel -CO-R ⁶ , P(O)(OR ⁷)(OR ⁸) oder -SO ₂ R ⁹ bedeutet, worin
35	R ⁶	Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet,
40	R ⁶	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl-oder Acyl ist jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
45		eine Gruppe der Formel -NR ¹⁰ R ¹¹ bedeutet, worin
	R ¹⁰ und R ¹¹	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
50	R ⁶	Isoxazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind
	R ⁷ und R ⁸	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
55	R ⁹	Methyl oder Phenyl bedeutet,

EP 0 738 726 A1

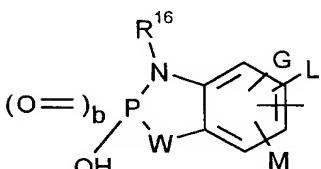
A

für einen Rest der Formel



11

oder



20

steht,
worin

G. Lund M.

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe -CO-NH₂ stehen.

25

B¹²

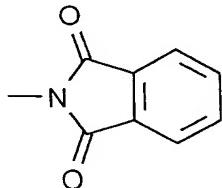
Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder

30

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyan, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_c-NR¹⁹R²⁰, R²¹-N-SO₂-R²², R²³R²⁴-N-SO₂-, R²⁵-S(O)_d- oder

35

40



45

substituiert sind,
woraus

C

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet.

50

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³ und R²⁴

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten.

d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

55 B²² und B²⁵

gleich oder verschieden sind und
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl,
Phenyl oder Tolyl bedeuten,
oder

EP 0 738 726 A1

eine Gruppe der Formel NR³⁴ bedeuten, worin R³⁴ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder

- 5 R³⁴ Cyano oder eine Gruppe der Formel -CO₂R³⁵ bedeutet, worin

10 R³⁵ Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro substituiert sind,

15 V und W die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R¹⁴ bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

20 R¹⁵ und R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung von R¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25 und deren tautomeren Formen und Salze.
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher G, L und M für Wasserstoff stehen und der Oxazolidinonrest in den Positionen 5 oder 6 an den Phenylring angebunden ist.
Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfahrungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (III)

- $$A-N=C=O \quad (II)$$

oder

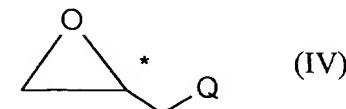
- $$\text{A-CO-N}_3 \quad (\text{III})$$

35

in welchen

- A die oben angegebene Bedeutungen hat,
mit Lithiumbromid/(C₄H₉)₃P(O) und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)

40



45

in welcher

- Q** für C₁-C₆-Acyloxy steht,

50

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt,

tion freisetzt,
oder

66

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

- $$A-NH-CO_2-X \quad (V)$$

in welcher

- A die oben angegebene Bedeutung hat
und

5 X für eine typische Schutzgruppe, vorzugsweise Benzyl steht,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Lithiumalkylen oder Lithium-N-alkyl- oder
10 Lithium-N-silylalkylamiden, vorzugsweise N-Butyllithium, mit Epoxiden der allgemeinen Formel (IV) umsetzt,
oder

[C] im Fall $R^1 = OH$, zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Abspaltung von Stickstoff in Alko-
holen in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)



in welcher

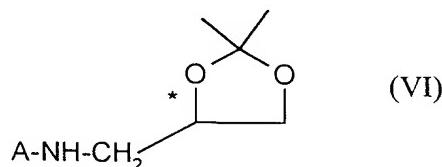
- A die oben angegebene Bedeutung hat
und

20 Y für geradkettiges oder verzweigtes C_2-C_6 -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl steht,

überführt,

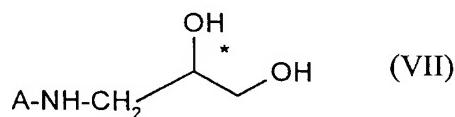
25 und in einem zweiten Schritt wie unter [A] beschrieben in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, vor-
zugsweise Lithium-N-alkyl- oder N-Silylalkylamiden oder n-Butyllithium und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)
umsetzt,
oder

30 [D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



40 in welcher

- A die oben angegebene Bedeutung hat,
entweder direkt mit Säuren und Kohlensäurediethylester
umsetzt,
45 oder zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Säuren die Verbindun-
gen der allgemeinen Formel (VII)



55 in welcher

- A die oben angegebene Bedeutung hat,

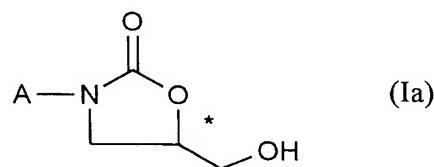
herstellt,

und anschließend in Anwesenheit eines Hilfsmittels in inerten Lösemitteln cyclisiert,
oder

[E] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

5

10



(Ia)

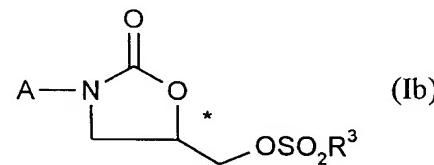
in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat, durch Umsetzung mit (C₁-C₄)-Alkyl- oder Phenylsulfon-säurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

20

25



(Ib)

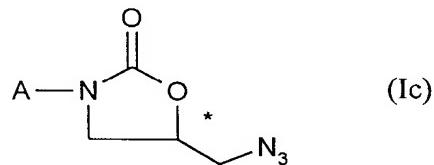
in welcher

30

A und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

35

40



(Ic)

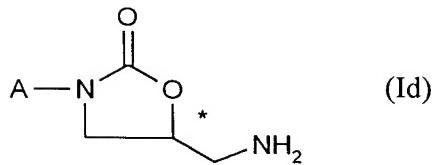
45

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,
herstellt,
in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃-P oder PPh₃, vorzugsweise (CH₃O)₃P
in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

55

5



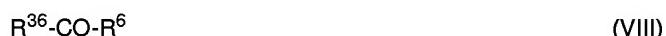
10

in welcher

A

die oben angegebene Bedeutung hat,
überführt,
und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel
(VIII)

15



20

in welcher

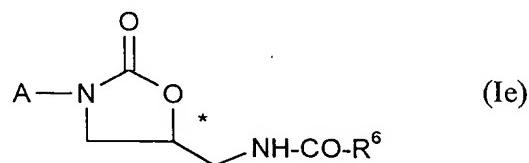
 R^6

die oben angegebene Bedeutung hat
und

25

R^{36} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁶ steht, in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

30



35

in welcher

A und R^6

die oben angegebene Bedeutung haben,

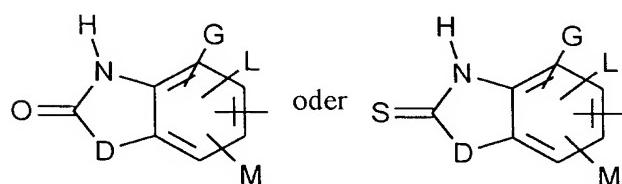
40

herstellt,
oder

[F] im Fall A =

45

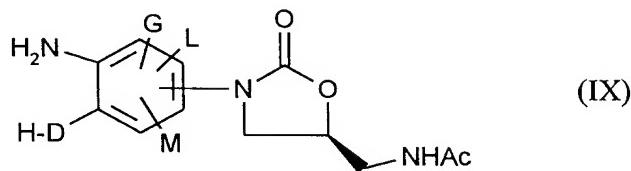
50



55

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

5



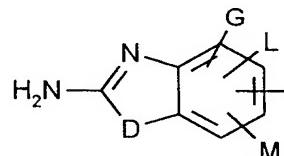
10

in welcher

G, L, M und D die oben angegebene Bedeutung haben,

15 entweder mit Carbonyldiimidazol bzw. Thiocarbonyldiimidazol in Dimethylformamid oder durch Umsetzung mit $\text{KS-CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5 / \text{CH}_3\text{OH}$ und anschließender Zugabe von Wasser cyclisiert,
im Fall A =

20



25

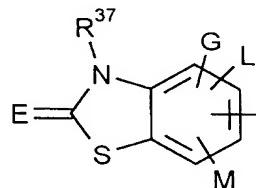
die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit $\text{BrCN} / \text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{OH}$ umsetzt,
oder

30 [G] im Fall $\text{R}^{12} \neq \text{H}$, ausgehend von den Verbindungen mit $\text{R}^1 = \text{NH-COCH}_3$ eine Acylierung oder eine Alkylierung
unter Doppelbindungsverschiebung durchführt, oder

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit dem Rest

35

40



45

worin

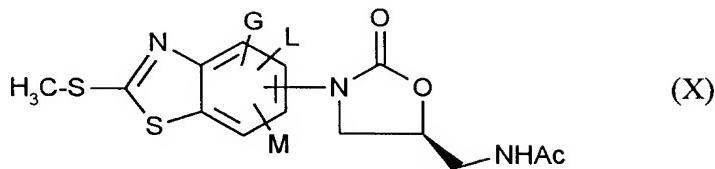
50

R^{37} $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, vorzugsweise $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ bedeutet
und $\text{E} = \text{O}$,

55

Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

5



10

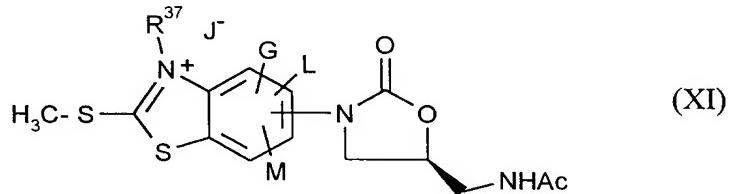
(X)

in welcher

15 G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit C₁-C₁₀-Alkylhalogeniden, bevorzugt C₁-C₃-Alkyljodiden, in inerten Lösemitteln in die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

20



25

(XI)

in welcher

30 R³⁷ für C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise für C₁-C₃-Alkyl steht,

und

G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,

35 überführt,

und in einem letzten Schritt mit Methanol zur Reaktion bringt,

und im Fall E = S Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) einer Thermolyse unterzieht,

und im Fall der S-Oxide eine Oxidation nach üblicher Methode durchführt,

und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen Methoden, wie

40 beispielsweise Alkylierung, Redoxreaktionen, Substitutionsreaktionen und/oder Verseifungen oder Ein- und Abbau von Schutzgruppen, einführt bzw. derivatisiert.

45

50

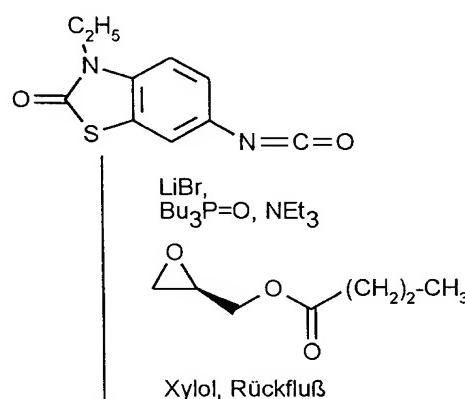
55

EP 0 738 726 A1

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

5



10

15

20

25

30

35

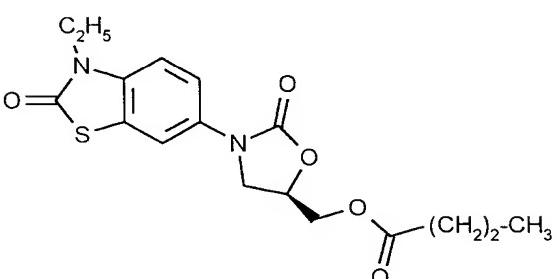
40

45

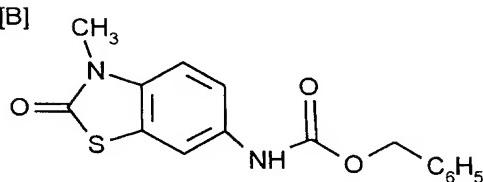
50

55

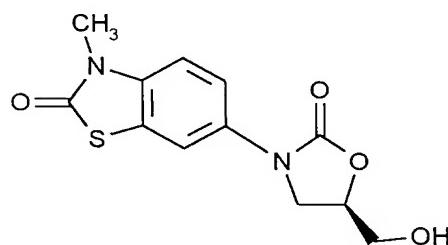
\leftarrow
RT



[B]

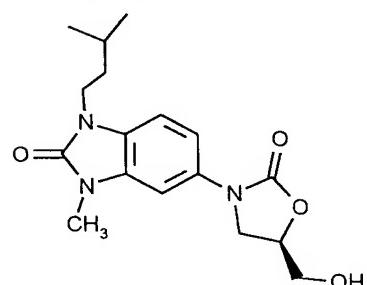
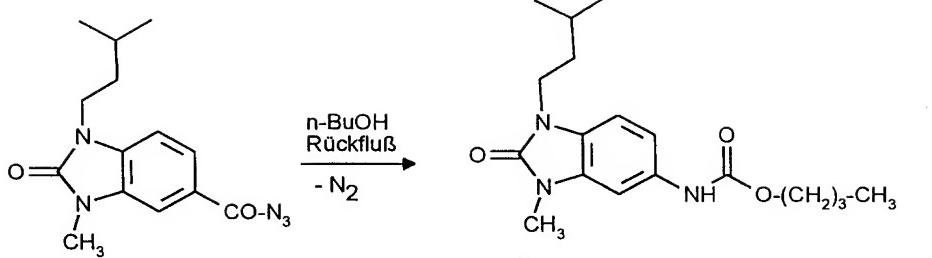


1. $n\text{-BuLi}$
 2.
 3. NH_4Cl



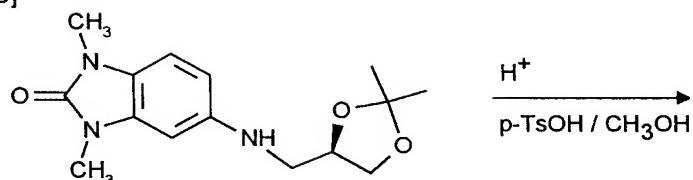
[C]

5



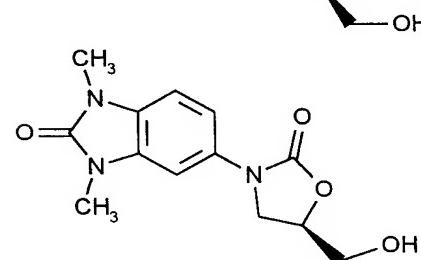
[D]

35

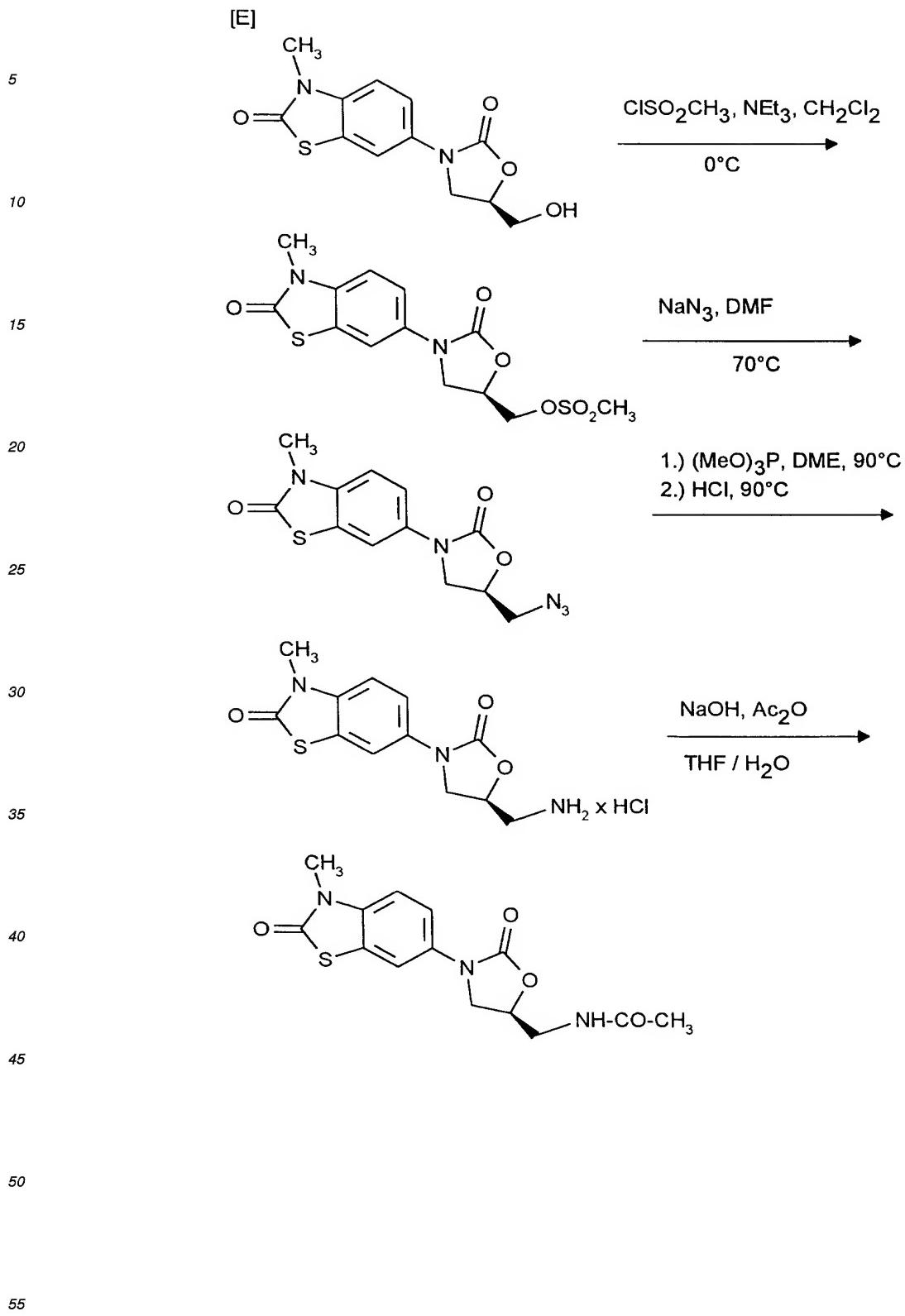
1. Carbonyldiimidazol / CH₂Cl₂oder
2. (EtO)₂CO, Rückfluß

45

50

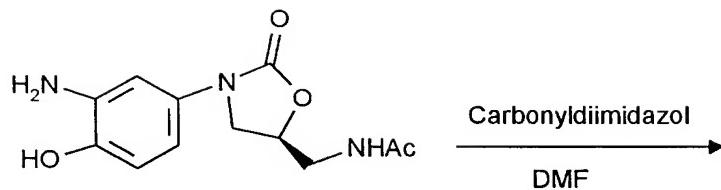


55



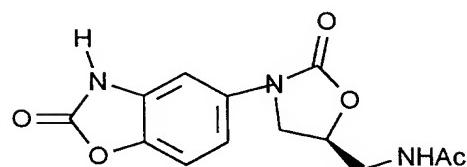
[F]

5



10

15



20

25

30

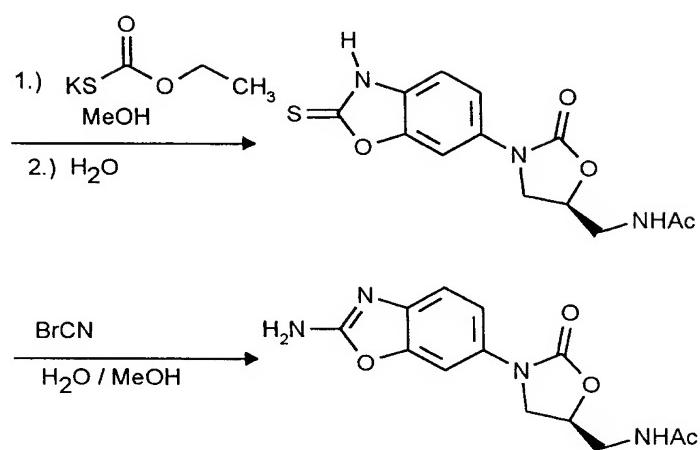
35

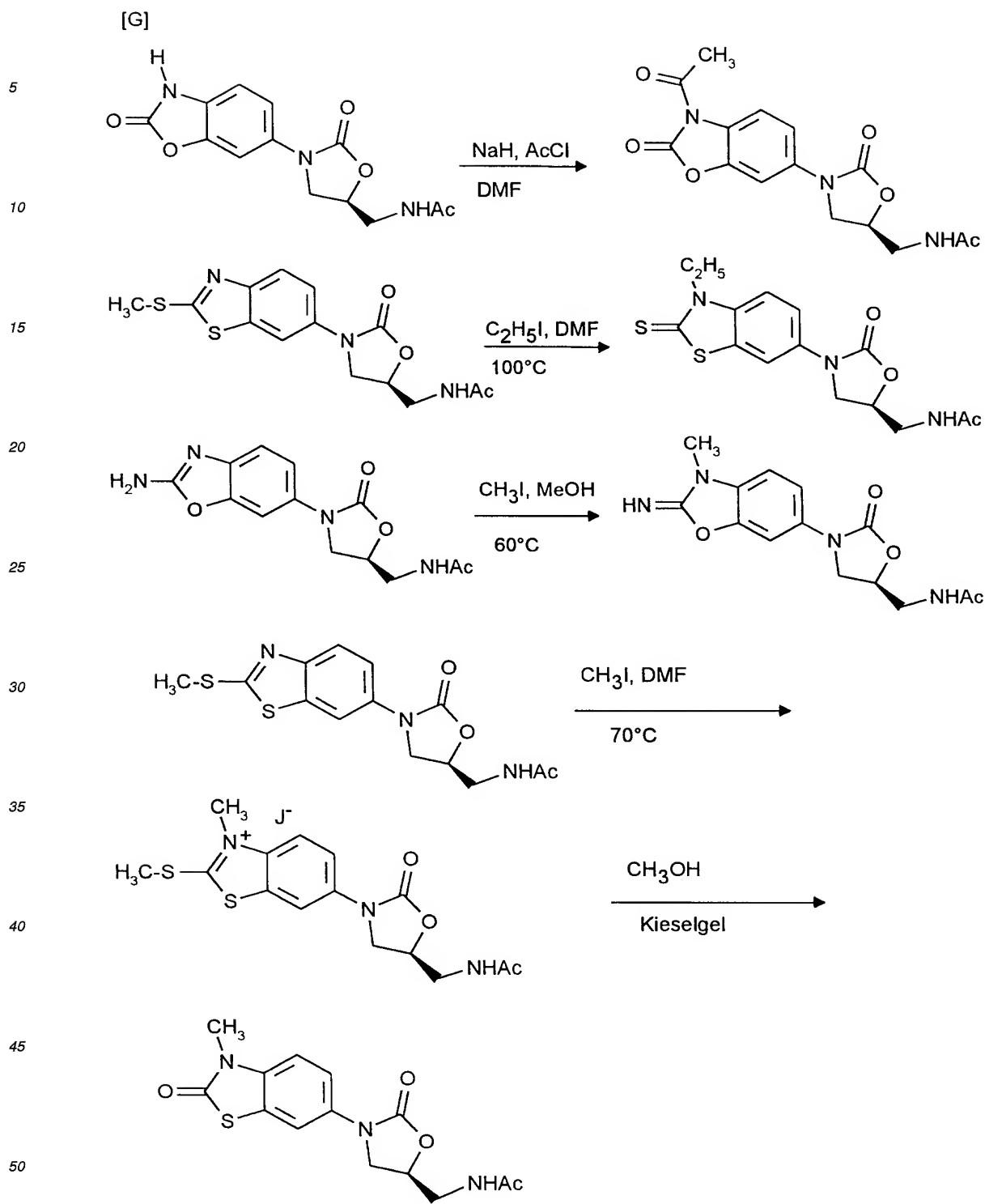
40

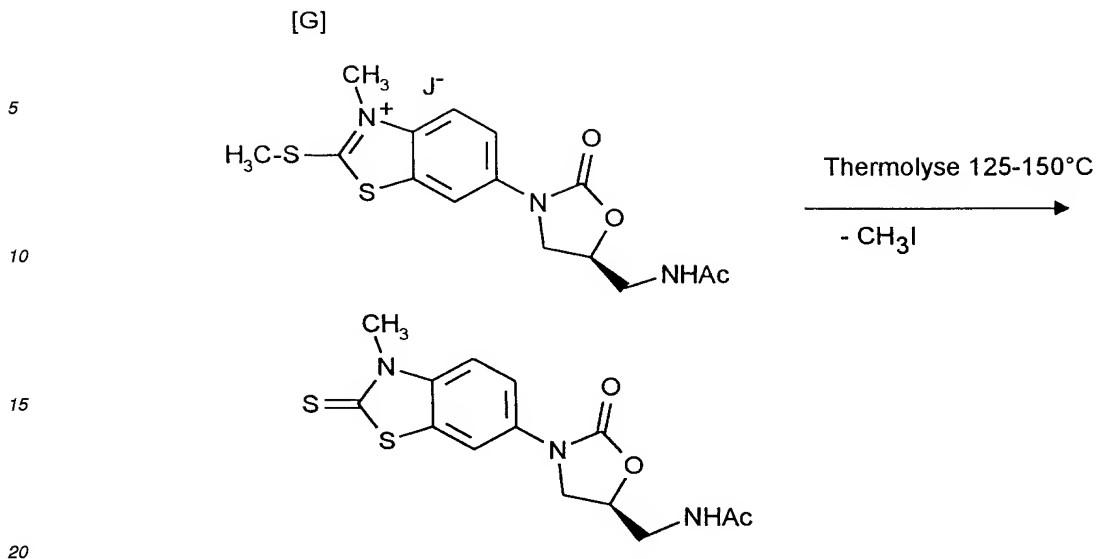
45

50

55







Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder tert.Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylool oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (Va) eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B.

40 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das Verfahren [A] erfolgt bevorzugt in Xylool oder Dichlorbenzol, gegebenenfalls in Gegenwart von Triethylamin, unter Rückfluß.

Die basenkatalysierte Umesterung wird mit einem der oben aufgeführten Alkohole, vorzugsweise Methanol, in einem Temperaturbereich von -10°C bis +40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

45 Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Caesiumcarbonat.

Das Verfahren [B] erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether mit Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamiden, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise in Tetrahydrofuran und Lithium-bis-trimethylsilylamid oder n-Butyllithium, in einem Temperaturbereich von -100°C bis 50 +20°C, vorzugsweise von -75°C bis -40°C.

Für das Verfahren [C] eignen sich für den 1. Schritt vorzugsweise die oben aufgeführten Alkohole, im Falle der anschließenden Cyclisierung Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Cyclisierung eignen sich vorzugsweise die oben aufgeführten Lithium-N-silylalkylverbindungen oder n-Butyllithium. Besonders bevorzugt ist n-Butyllithium.

55 Der erste Reaktionsschritt wird bei der Siedetemperatur des entsprechenden Alkohols, die Cyclisierung in einem Temperaturbereich von -70°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Cyclisierung [D] wird in Anwesenheit eines Hilfsmittels und/oder Anwesenheit einer Säure durchgeführt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie

beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure. Besonders bevorzugt ist Salzsäure.

Die Säure wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) eingesetzt.

Als Hilfsmittel eignen sich die üblichen Reagenzien wie Phosgen, Carbonyldiimidazol oder Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester. Bevorzugt sind Carbonyldiimidazol, Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester.

Als Lösemittel eignen sich die oben aufgeführten Halogenkohlenwasserstoffe. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Cyclisierungen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis 100°C, vorzugsweise bei -20°C bis Raumtemperatur.

Die Acylierung [E] erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, bevorzugt von -10°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktionen erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion der Azide [E] erfolgt mit (CH₃O)₃P und Salzsäure.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Die Abspaltung der Hydroxylschutzgruppen erfolgt im allgemeinen nach üblicher Methode, beispielsweise durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylerher in den oben aufgeführten inerten Lösemitteln in Anwesenheit eines Katalysators mit Wasserstoff-Gas.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen, ebenfalls nach üblichen Methoden, abspaltet und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

Die oben aufgeführten anderen Derivatisierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen nach denen in Compendium of Organic Synthetic Methods, T.T Harrison und S. Harrison, Wiley Interscience, publizierten Methoden.

Bevorzugt werden Redoxreaktionen, reduktive Aminierung, Umesterung und die Halogenisierung von Methylgruppen mit N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Chlorsuccinimid (NCS) aufgeführt, die im folgenden beispielhaft erläutert werden.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyriden, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung erfolgen im allgemeinen in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base und eines Dehydratisierungsmittels.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Amidierung und die Sulfoamidierung eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat oder -ethanolat, Kaliummethanolat oder -ethanolat oder 5 Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Triethylamin oder N-Methylpiperidin.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Amidierung und der Sulfoamidierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol, bezogen auf 1 Mol der jeweiligen Carbonsäure, eingesetzt.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie 15 Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C durchgeführt.

30 Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

35 Die Veresterung erfolgt im allgemeinen mit den entsprechenden Alkoholen in Anwesenheit von Säuren, vorzugsweise Schwefelsäure, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 100°C und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (VIII) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

40 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind größtenteils neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man die entsprechenden Amine mit Chlorameisensäuretrichlorethylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Xylol bei Rückflußtemperatur umsetzt.

45 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren entweder mit Chlorameisensäure-isobutylester / Aceton, Natriumazid/Wasser oder mit Diphenylphosphorylazid / Tetrahydrofuran oder mit Xylol oder Methylenechlorid in Gegenwart einer der oben angegebenen Basen, vorzugsweise Triethylamin, bei -10°C bis Raumtemperatur umsetzt.

50 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (Va) sind teilweise bekannt oder neu und können entweder durch Abspaltung von Stickstoff aus den entsprechenden Carbonsäureaziden und Umsetzung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Chlorameisensäureestern, vorzugsweise Chlorameisensäurebenzylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem Temperaturbereich von -10°C bis 200°C, vorzugsweise von 0°C bis 150°C, hergestellt werden.

55 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) sind neu und können beispielsweise wie unter [A], [B], [D] oder [E] beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind größtenteils bekannt oder neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den freien Aminen (Ia) entweder mit dem Acetonid von Glycerinaldehyd in Methanol und in Anwesenheit von Natriumacetat / Natriumcyanborhydrid oder von Natriumboranat und Methanol in einem Temperaturbereich von -20°C bis +40°C, bevorzugt von -10°C bis 20°C und Normaldruck umsetzt.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) [F] erfolgt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 150°C, vorzugsweise von 10°C bis 60°C und Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind vom Bedeutungsumfang der EP 609 905 umfaßt, als konkrete Verbindungen aber neu und können in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [E] durch Einsatz von Acetylchlorid hergestellt werden.

10 Die Acylierungen [G] erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 20°C bis 80°C und Normaldruck.

Die Alkylierungen unter Doppelbindungsverlagerung erfolgen in Abhängigkeit des Restes A in einem der oben aufgeführten Lösemitteln vorzugsweise Dimethylformamid oder Methanol, in einem Temperaturbereich von 30°C bis 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 110°C und Normaldruck.

15 Die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) [G] erfolgt in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von -10°C bis 150°C, vorzugsweise von 20°C bis 70°C und Normaldruck.

Die Thermolyse [G] erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 200°C, bevorzugt von 125°C bis 150°C.

20 Die Oxidation zum S-oxid erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenechlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoësäure, Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Oxon, vorzugsweise mit Metachlorperbenzoësäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 20°C bis 60°C.

25 Die Verbindungen der Formel (X) sind als konkrete Verbindungen neu und können in Analogie zu dem oben aufgeführten Verfahren [E] hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

30 Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden (stapho) oder nach 3 bis 5 Tagen (Mycobacterium) abgelesen. Der MHK-Wert (µg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

35

40

45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

MHK-Werte ($\mu\text{g/ml}$):

Bsp.-Nr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph. 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
17	8	8	8	>64	>64	>64	>64
18	0,25	0,25	0,25	0,06	>64	>64	>64
22	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
24	8	16	16	16	>64	>64	>64
37	1	1	•	0,5	16	64	64
38	4	4	•	1	>64	>64	>64
39	4	4	4	4	>64	>64	>64
43	0,25	0,125	0,25	0,125	>32	>64	>64
44	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64
38	4	4	4	1	>64	>64	>64
47	0,5	0,5	0,5	0,25	32	64	>64
56	0,5	0,5	0,5	0,25	64	>64	>64
70	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	>64	>64

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Bsp.-Nr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
62	1	1	1	0,5	>64	>64	>64
84	1	1	1	0,5	64	>64	>64
94	0,5	0,5	0,5	0,25	64	>64	>64

MHK-Werte ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Keim: *Mycobacterium smegmatis*

Bsp.-Nr.	DSM 43061	DSM 43078	DSM 43277	DSM 43299	DSM 43464	DSM 43465
18	0,25	0,25	0,25	1	1	0,5
56	1	1	0,25	8	4	0,5
54	4	1	2	4	16	4
70	0,25	0,125	0,5	2	8	1

55 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Bakterien sowie Mycobacterien, Corynebacterien, Haemophilus Influenzae und Anaerobae Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

EP 0 738 726 A1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen, wie Mycoplasmen, bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmi- schung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamt Mengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

25 Anhang zum experimentellen Teil

Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie:

I	Dichlormethan : Methanol
II	Toluol : Ethylacetat
III	Acetonitril : Wasser
IV	Ethylacetat
V	Petrolether : Ethylacetat
VI	Dichlormethan : Ethanol
VII	Toluol : Ethanol
VIII	Toluol : Ethanol : Triethylamin

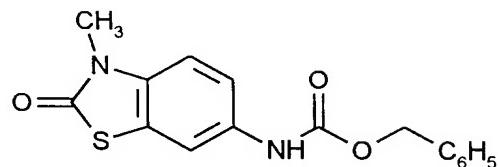
Abkürzungen:

40 Z	Benzylloxycarbonyl
Boc	tert.Butoxycarbonyl
DMF	Dimethylformamid
Ph	Phenyl
Me	Methyl
45 THF	Tetrahydrofuran
CDI	Carbonyldiimidazol
DCE	Dichlorethan

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

- 5 6-(Benzoyloxycarbonylamino)-3-methyl-2-benzothiazolinon

10



15

1,76 g (8,12 mmol) 6-Amino-3-methyl-2(3H)-benzothiazolone-hydrochlorid (J. Heterocyclic Chem. 1992, 29, 1069) in 17 ml Wasser, 14 ml THF und 17 ml ges. NaHCO₃-Lösung werden bei 0°C tropfenweise mit 1,3 ml (9,10 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Nach 1 h werden 120 ml Wasser hinzugegeben, das THF im Vakuum abgezogen, der Niederschlag abgesaugt, dreimal mit Wasser, zweimal mit Petrolether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

20 Ausbeute: 2,44 g (96%)

Smp.: 183°C

R_f (II, 7:3) = 0,39

25 ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7,77 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,23 - 7,45 (m, 6H, Ph), 7,22 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 5,15 (s, 2H); 3,38 (s, 3H-CH₃).

Wie für Beispiel I beschrieben erhält man aus den entsprechenden Aminen mit Chlorameisensäurebenzylester die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen:

30

35

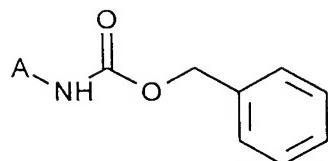
40

45

50

55

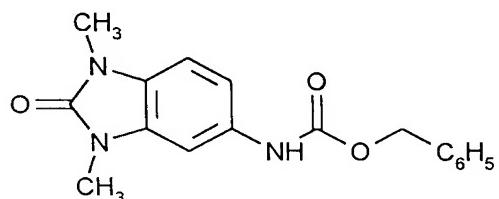
Tabelle I:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
II		96	241	0,24 (I, 95:5)	298
III		99	211	0,43 (I, 9:1)	312
IV		96	111	0,71 (II, 1:4)	331

Beispiel V

5-(Benzoyloxycarbonylamino)-1,3-dimethyl-2-benzimidazolinon



Eine gerührte Suspension von 2,49 g (8,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel II, 3,47 g (25,11 mmol) Kaliumcarbonat und 1,90 ml (30,97 mmol) Iodmethan in 50 ml Ethanol wird 1,5 h zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch darf abkühlen, die Feststoffe werden bei einer Temperatur von 30°C durch Filtration abgetrennt und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan gelöst, mit MgSO₄ gut durchgerührt und nach Abdampfen des Lösemittels im Hochvakuum über Sicapent getrocknet. Man erhält 2,28 g (87%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 176°C

R_f = 0,48 (Dichlormethan : Methanol 95:5)

MS (EI, 70 eV) m/z = 311 (M)⁺¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9,70 (bs, 1H, NHCO); 7,40 (m, 6H, H arom.); 7,01 (s, 2H, H arom.); 5,12 (s, 2H, CH₂); 3,30, 3,31 (2s, 6H, NCH₃).

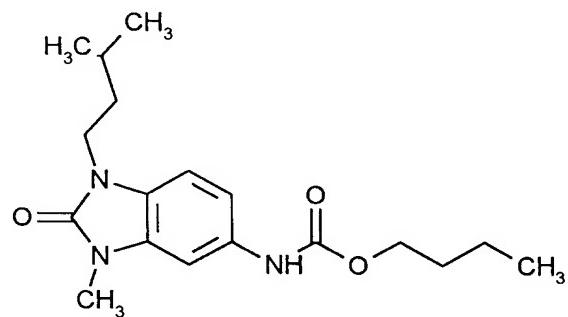
Wie für Beispiel V beschrieben erhält man durch Alkylierung der Verbindungen aus Tabelle I die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen:

Tabelle II:

Bsp.-Nr.	Verbindung	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M+H) ⁺
VI		77	/	0,31 (L, 9:1)	265
VII		75	147	0,44 (L, 97:3)	402

Beispiel VIII

5-Butyloxycarbonylamino-1-(3'-methylbutyl)-2-benzimidazolinon



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1,58 g (6,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI und 1,0 ml (7,21 mmol) Triethylamin in 12 ml Aceton tropft man langsam 1,1 ml (7,8 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 5 ml Aceton. Man röhrt 45 min bei 0°C und tropft dann langsam 586 mg (9,02 mmol) Natriumazid in 3 ml Wasser zu. Man röhrt 1 Stunde bei 0°C und gibt den Ansatz auf 50 ml Eiswasser. Es wird mit Xylo (3 x 2 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Diese Lösung wird dann zu 20 ml siedendem n-Butanol langsam zugetropft

EP 0 738 726 A1

(heftige Gasentwicklung). Nach beendeter Zugabe wird noch 10 min. unter Rückfluß gekocht, dann auf RT abgekühlt, und das n-Butanol am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird an 85 g Kieselgel chromatographiert. Man erhält 448 mg (22%) eines farblosen Öls.

R_f (II, 7:3) = 0,25

5 MS (Cl): m/z = 334 ($M^+ + H$)

1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 9,50 (bs, 1H, NH); 7,32 (bs, 1H, Ph); 7,00 (bs, 2H, Ph); 4,10 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2); 3,80 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,32 (s, 3H, NCH_3); 1,30 - 1,72 (m, 8H); 0,80 - 1,10 (m, 11H).

Wie für Beispiel VIII beschrieben erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Säuren die in der Tabelle III aufgeführten Verbindungen:

10

Tabelle III:

Bsp.-Nr.	Verbindung	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R_f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI, NH_3) m/z ($M+H$) ⁺
IX		78	121-122	0,67 (VII, 95:5)	345
X		63	133	0,51 (VII, 95:5)	345

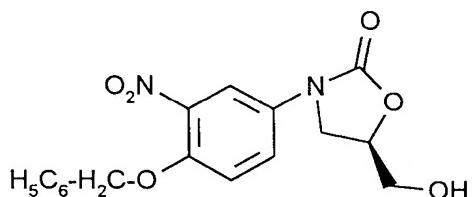
25

Beispiel XI

30

(5R)-3-(4-Benzyl-3-nitrophenyl)-5-(hydroxymethyl)-oxazolidin-2-on

35



40

45 23,0 g (66,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX werden in 200 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Nun werden langsam ca. 68 ml 1,0 M LiHMDS-Lösung in THF zugetropft. Anschließend werden 9,5 ml (68 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man läßt auf RT kommen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und zieht im Vakuum das THF ab. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 20,85 g (91%).

Ausbeute: 20,85 g (91%)

Smp.: 128-130°C

50 R_f (II, 1:1) = 0,21

MS (FAB): m/z = 345 (M^+)

1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 8,0 (d, 1H, Ph), 7,62 (d, 1H, Ph), 7,30 - 7,50 (m, 6H, Ph), 5,30 (s, 2H, CH_2); 5,25 (t, 1H, OH); 4,68 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, 1H, 4-H); 3,90 (dd, 1H, 4-H); 3,55 - 3,75 (m, 2H, CH_2O).

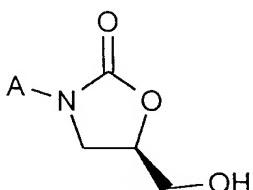
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XI werden die in der Tabelle IV aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle IV

5

10



15

20

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	Rf (Laufmittel, Verhältnis)	$[\alpha]_{D}^{20}$ (DMSO)	MS (FAB) m/z ($M^+ + H$)
XII		73	137-139	0,28 (II, 1:1)	-38,1 (c=0,985)	345
XIII		67	156	0,24 (II, 1:4)		297

25

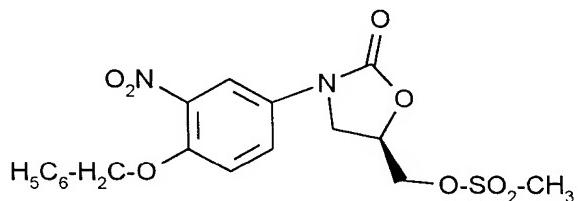
Beispiel XIV

(5R)-3-(4-Benzyl-3-nitrophenyl)-5-(methylsulfonyloxyethyl)oxazolidin-2-on

30

35

40



Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 71,5 g (208 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI und 35 ml (250 mmol) Triethylamin in 650 ml wasserfreiem THF wird langsam mit 23,6 ml (230 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man röhrt 3 h bei 0°C und gibt auf Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Toluol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 65,8 g (75%)

Smp.: 149-150°C

 R_f (VII, 5:1) = 0,36MS (FAB): m/z = 423 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8,12 (d, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,75 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,35 - 7,55 (m, 6H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH_2); 4,40 - 4,60 (m, 2H, CH_2O); 4,22 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,25 (s, 3H, SO_2CH_3).

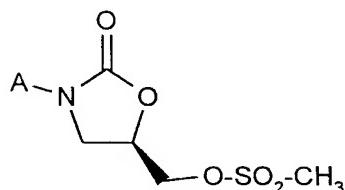
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XIV werden die in der Tabelle V aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle V:

5

10



15

20

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	[α] ²⁰ _D (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
XV		92	140-142	0,34 (VII, 5:1)	-48,8 (c=1,01)	423
XVI		82	106	0,41 (I, 95,5)	/	375

25

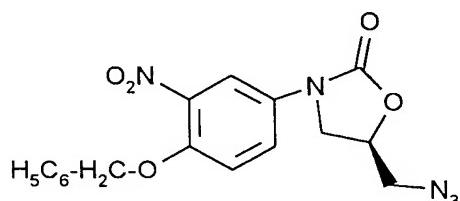
Beispiel XVII

30

(5R)-3-(4-Benzylxy-3-nitrophenyl)-5-(azidomethyl)oxazolidin-2-on

35

40



Eine Lösung von 25,7 g (60,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 200 ml wasserfreiem DMF wird mit 4,4 g (66,9 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und röhrt 200 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

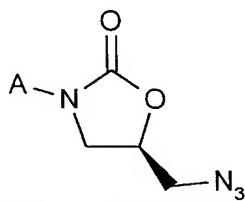
Ausbeute: 21,4 g (95%)
 Smp.: 158-160°C
 R_f (VII, 5:1) = 0,48
 MS (EI) : m/z = 370 (M⁺)
¹H-NMR -([D₆]DMSO): δ = 8,05 (d, 1H, J = 8 Hz, Ph); 7,25 - 7,50 (m, 7H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH₂); 4,85 - 5,05 (m, 1H, 5-H); 4,23 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,55 - 3,90 (m, 3H, 4-H, CH₂N₃).

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XVII werden die in Tabelle VII aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle VII:

5



10

15

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	[α] _D ²⁰ (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
XVIII		92	138-140	0,26 (VII, 5:1)	-119,4° (c=1,1)	370
XIX		95	136	0,59 (I, 95:5)	/	322

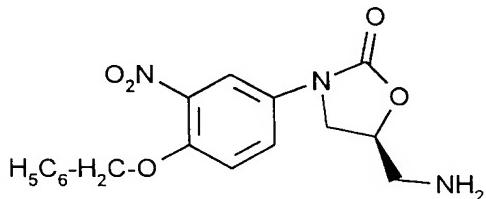
20

25

Beispiel XX

(5S)-3-(4-Benzyl-3-nitrophenyl)-5-(aminomethyl)oxazolidin-2-on

30



35

40

Eine Lösung von 53,1 g (144 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII in 160 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt. Man tropft langsam 20,4 ml (173 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung) und röhrt nach beendeter Zugabe 2 h bei 90°C. Nun tropft man 36 ml 6 N HCl zu und röhrt nochmals 22 h bei 90°C. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 810 ml 0,1 N HCl hinzu, wäscht die wässrige Phase mit Ether (3x 320 ml) und stellt anschließend auf pH = 9. Die wässrige Phase wird mit Essigester (3 x 650 ml) extrahiert (2 x 300 ml), die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (1 x 100 ml) und getrocknet (Na_2SO_4). Die Lösemittel werden im Vakuum abgezogen und im Hochvakuum getrocknet.

45

Ausbeute: 47,2 g (96%)

Smp.: 135-136°C

50

R_f (VIII, 85:10:5) = 0,05

MS (EI): m/z = 344 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,3 - 9,1 (bs, 3H, NH₃); 8,15 (d, 1H, Ph); 7,3 - 7,8 (m, 7H, Ph); 5,30 (v, 2H, CH₂); 4,9 - 5,1 (m, 1H, 4-H); 4,20 (m, 1H, 5-H); 4,00 (m, 1H, 5-H); 3,10 - 3,40 (m, 2H, CH₂N).

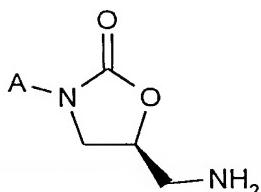
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XX werden die in der Tabelle VIII aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle VIII:

5

10



15

20

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M ⁺)
XXI		83	110	0,09 (III, 9:1)	
XXII		89	132-134	0,08 (VIII, 85:10:5)	344

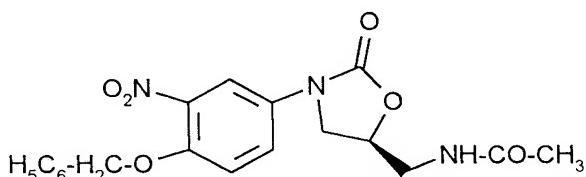
25

Beispiel XXIII

30

(5S)-3-(4-Benzylxy-3-nitrophenyl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

35



40

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 47,2 g (137 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX und 29,04 ml (212 mmol) Triethylamin in 500 ml wasserfreiem THF tropft man langsam 14,6 ml (205 mmol) Acetylchlorid. Man röhrt 2 h bei 0°C nach und gibt auf Eiswasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen, und im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

45

Ausbeute: 48,9 g (93%)

Smp.: 177-178°C

R_f (VII, 1:1) = 0,51

MS (FAB) m/z = 386 (M+H)⁺

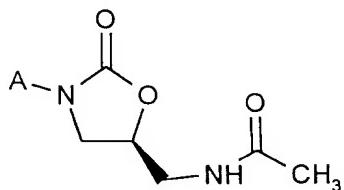
50

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,24 (t, J = 4 Hz, 1H, NH); 8,10 (d, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,75 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Ph); 7,20 - 7,50 (m, 6H, Ph); 5,30 (s, 2H, CH₂); 4,70 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,70 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-4); 3,35 - 3,50 (m, 5H, CH₂N, NCH₃); 1,83 (s, 3H, COCH₃).

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIII werden die in Tabelle IX aufgeführten Verbindungen hergestellt:

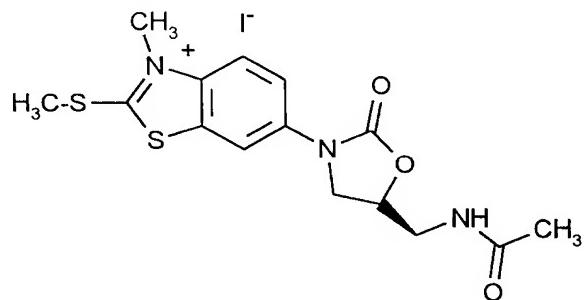
Tabelle IX:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	[α] ²⁰ _D (DMSO)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
XXIV		86	155-156	0,62 (VII, 1:1)	-23,6° (c=1,05)	386
XXV		83	136	0,15 (I, 95:5)		338

Beispiel XXVI

(5S)-3-(2-Methylthio-3-methyl-benzothiazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on Iodid



Eine gerührte Lösung von 1,35 g (4,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV in 6 ml wasserfreiem DMF wird mit 2,6 ml (40,00 mmol) Iodmethan versetzt und 23 h auf 70°C erhitzt. Danach darf die Reaktionsmischung abkühlen, man gibt 80 ml Ether zu und trennt den entstandenen Niederschlag durch Filtration ab. Nach Verrühren in 50 ml Ethanol, erneuter Filtration und Trocknen des Produkts im Hochvakuum über Sicapent erhält man 1,17 g (61%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 149°C (Z)

MS (FAB) m/z = 352 (Kation M⁺)

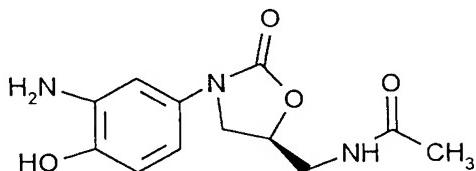
¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8,60 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazol H-7); 8,28 (m, 1H, NHCO); 8,20 (d, J = 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-4); 8,02 (dd, J = 1 Hz, J = 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-5); 4,82 (m, 1H, H-5); 4,20 (t, J = 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,10 (s, 3H, NCH₃); 3,85 (dd, J = 7 Hz, J = 10 Hz, 1H, H-4 trans); 3,46 (m, 2H, CH₂N); 3,12 (s, 3H, SCH₃); 1,85 (s, 3H, COCH₃).

Beispiel XXVII

(5S)-3-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

5

10



15 3,58 g (9,28 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII und 350 mg Pd-C (10%) werden in 100 ml Methanol und 100 ml THF 3 h unter Wasserstoff (1 atm) gerührt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösemittel abgezogen und getrocknet.

Ausbeute: 2,5 g (quant.)

R_f (VII, 1:1) = 0,42

20 MS (Cl): m/z = 265 (M^+)

$[\alpha]^{20}_D = -110,45$ (c=1,0, DMSO)

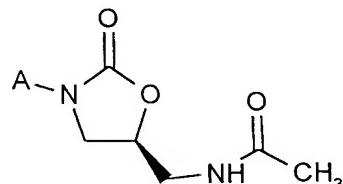
$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 9,0 - 9,5$ (bs, 1H, OH); 8,20 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,05 (bs, 1H, Ph); 6,55 (bs, 2H, Ph); 4,55 - 4,70 (m, 1H, 5-H); 4,30 - 4,52 (bs, 2H, NH₂); 3,95 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,60 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, J = 4 Hz, 2H, CH₂N); 1,73 (s, 3H, COCH₃).

25 Wie für Beispiel XXVII beschrieben erhält man aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen die in Tabelle X aufgeführten Verbindungen:

Tabelle X:

30

35



40

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R_f (Laufmittel, Verhältnis)	$[\alpha]^{20}_D$ (DMSO)	MS (CDI, NH ₃) m/z ($M+H$) ⁺
XXVIII		quant.	221-222	0,31 (VII, 1:1)	-19,89 (c=1,0)	265

45

50

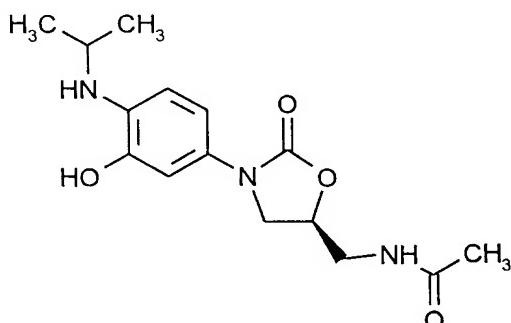
55

Beispiel XXIX

(5S)-3-(3-Hydroxy-4-(N-iso-propylamino)phenyl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10



15

20

Zu einer Mischung aus 1,06 g (4,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII, 600 µl (8,0 mmol) Aceton und 50 ml THF werden bei 0°C 4,4 ml (4,4 mmol) einer 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung in THF gegeben und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Lösung wird mit 4 ml 1 M Natriumhydroxidlösung versetzt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösemittel abgezogen.

25 Ausbeute: 1,23 g (quant.)

R_f (I, 10:1) = 0,29

MS (EI): m/z = 307 (M^+)

30 $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 9,50 (bs, 1H, OH), 8,25 (t, 1H, NHCO), 7,10 (d, 1H, Ar-2-H), 6,62 (dd, 1H, Ar-6-H), 6,45 (d, 1H, Ar-5-H), 4,65 (m, 1H, 5-H), 3,90-4,10 (m, 2H, ArNH, 4-H), 3,50-3,70 (m, 2H, CHN, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH_2N), 1,70 (s, 3H, COCH_3), 1,10 (d, 6H, CH_3).

35

40

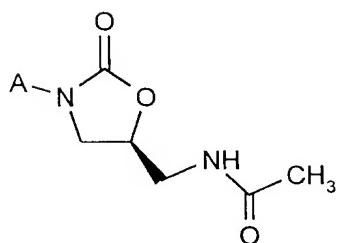
45

50

55

Tabelle XI:

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute	R _f (Laufmittel Verhältnis)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M ⁺ +H)
XXX		quant.	0,69 (I, 5:1)	322
XXXI		quant.	0,33 (I, 10:1)	336
XXXII		quant.	0,23 (I, 10:1)	334
XXXIII		quant.	0,28 (I, 10:1)	320
XXXIV		8	0,25 (I, 10:1)	305

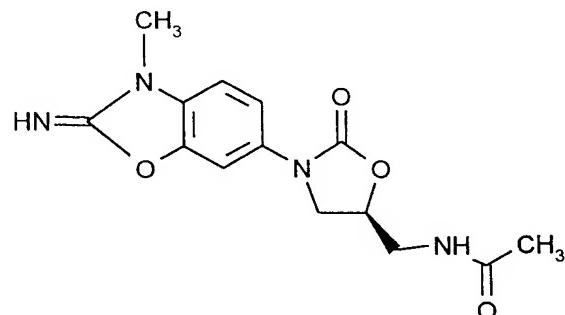
55

Beispiel XXXV

(5S)-3-(2-Imino-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5

10



15

- 20 Eine Lösung aus 2 g (6,89 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII in 30 ml Dimethylformamid wird mit 4,3 ml (69 mmol) Iodmethan versetzt und die Mischung 2 h bei 100°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,32 g (78 %)

 R_f (VII, 1:1) = 0,10

- 25 MS (DCl): m/z = 305 (M^++H)

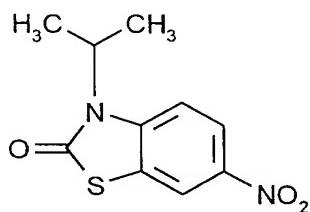
1H -NMR ([D₆]DMSO): δ = 10,0-10,5 (bs, 1H, HN=C), 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,95 (d, 1H, Ar-7-H), 7,62 (d, 1H, Ar-4-H), 7,55 (dd, 1H, Ar-5-H), 4,75 (m, 1H, 5-H), 4,18 (t, 1H, 4-H), 3,78 (dd, 1H, 4-H), 3,61 (s, 3H, NCH₃), 3,30-3,40 (m, 2H, CH₂N), 1,82 (s, 3H, NCOCH₃).

Beispiel XXXVI

30 3-Isopropyl-6-nitrobenzothiazol-2-on

35

40



- 45 6-Nitrobenzothiazol-2-on (35,1 ml, 0,18 mol), Kaliumcarbonat (24,3 g, 0,18 mol) und 2-Iodopropan (153 g, 0,9 mol) in 2-Propanol (1 l) werden 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und das Dichlormethan im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Petrolether 2:1) gereinigt.

- 50 Ausbeute: 8,7 g (20 %)

Schmp.: 138 bis 142°C

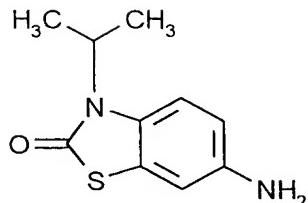
 R_f (Dichlormethan) = 0,47MS (Cl): m/z = 256 ($M+NH_4^+$)

55

Beispiel XXXVII

6-Amino-3-isopropylbenzothiazol-2-on

5



Die Verbindung aus Beispiel XXXVI (3,2 g, 138 mmol) wird in einer Mischung aus Ethanol (90 ml), Wasser (24 ml) und CaCl₂ (0,96 g, 8,65 mmol) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß erhitzt, Zink-Staub (28,8 g 0,42 mol) werden zugegeben und weitere 30 Minuten unter Rückfluß gerührt. Die Mischung wird heiß filtriert, der Rückstand

20 gut mit Wasser gewaschen, das Filtrat eingeengt und der Rückstand in Ether kristallisiert.

Ausbeute: 2,8 g (97 %)

Schmp.: 138 bis 140°C

R_f (Dichlormethan) = 0,19

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVII werden die in Tabelle XII aufgeführten Verbindungen dargestellt:

25

Tabelle XII:

30

A-NH₂

35

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)
XXXVIII		quant.	0,90 (VI, 10:1)

45

50

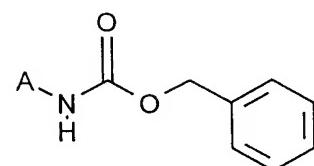
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels I werden die in der Tabelle XIII aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle XIII:

5

10



15

20

25

30

35

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R_f (Laufmittel, Verhältnis)
XXXIX		87	163	0,15 (CH_2Cl_2)
XL		quant.	160	0,70 (CH_2Cl_2)
XLI		85	-	0,70 (VII, 95:5)

40

45

50

55

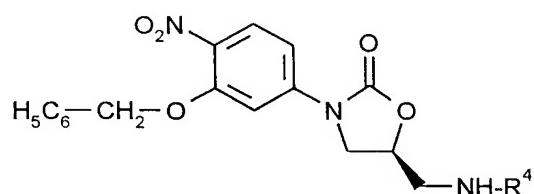
EP 0 738 726 A1

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIII werden die in Tabelle XIV aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle XIV:

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	R ⁴	Alkylierungs-mittel	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M+NH ₄ ⁺)
XLII			99	0,36 (I, 10:1)	417
XLIII			46	0,63 (I, 10:1)	419
XLIV		BOC ₂ O	95	0,80 (I, 10:1)	461

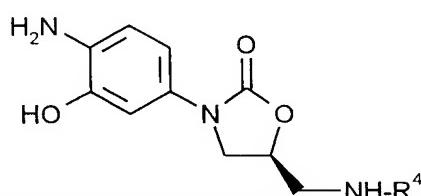
EP 0 738 726 A1

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXVII werden die in der Tabelle XV aufgeführten Verbindungen dargestellt

Tabelle XV:

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

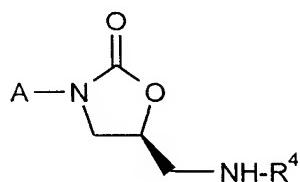
55

Bsp.-Nr.	R ⁴	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
XLV		quant.	0,26 (I, 10:1)	297 (M+NH4 ⁺)
XLVI		97	0,40 (I, 10:1)	299 (M+NH4 ⁺)
XLVII		quant.	0,28 (I, 10:1)	323 (M ⁺)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXIX werden die in der Tabelle XVI aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle XVI:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

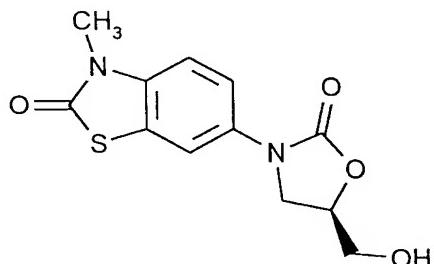


Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
XLVIII			31	-	-
XLIX			58	0,07 (I, 10:1)	439 (M+H ⁺)
L			63	0,35 (I, 10:1)	322 (M+H ⁺)
LI			97	0,57 (I, 10:1)	-
LII			94	0,22 (I, 10:1)	342 (M+H ⁺)

55

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

5 (5R)-3-[3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl]-5-(hydroxymethyl)-oxazolidin-2-on



20 Methode A

26,76 g (85,12 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 400 ml THF gelöst, mit 10 mg 1,10-Phenanthrolin-Hydrat versetzt und auf -70°C gekühlt. Nun werden langsam ca. 34 ml 2,5 N n-Butyllithium-Lösung in Hexan bis zum Farbumschlag nach rot zugetropft. Anschließend werden 12 ml (85,12 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Man lässt auf RT kommen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und zieht im Vakuum das THF ab. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 17,93 g (75%)

Smp.: 166°C

R_f (II, 1:1) = 0,09

30 MS (EI): m/z = 280 (M^+)

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ = 7,80 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,60 (dd, J = 6, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 5,23 (t, J = 6 Hz, 1H, OH); 4,62 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd, J = 9, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,48 - 3,75 (m, 2H, CH_2O); 3,40 (s, 3H, CH_3).

35 Methode B

9,3 g (0,03 mol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 150 ml THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Anschließend werden 4 ml (0,01 mol) 2,5 M n-Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft. Danach werden gleichzeitig langsam nochmals 8 ml (0,02 mol) n-Butyllithium und 4,23 ml (0,03 mol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft.

40 Man lässt auf Raumtemperatur kommen und röhrt drei Stunden nach. Die Aufarbeitung erfolgt wie für Methode A beschrieben. Ausbeute: 6 g (72 %).

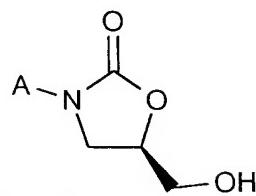
Wie für Beispiel 1, Methode A, beschrieben erhält man aus den entsprechenden Carbamaten die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen:

45

50

55

Tabelle 1:



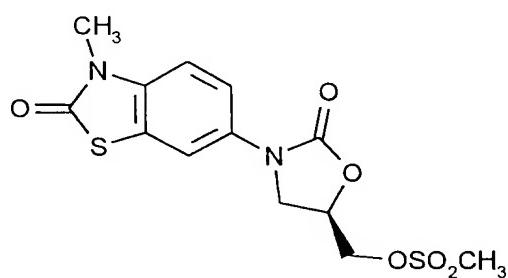
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	Rf (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M ⁺ +H)
15	2	55	197	0,15 (I, 95:5)	277
20	3	43	122	0,19 (I, 95:5)	333
25	4	72	149	0,15 (I, 95:5)	368

30

35

Beispiel 5

40 (5R)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(methansulfonyloxyethyl)-oxazolidin-2-on



55 Eine auf 0°C gekühlte, gerührte Lösung von 18,72 g (66,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel I und 13 ml (93,5 mmol) Triethylamin in 180 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam mit 6,7 ml (86,82 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man röhrt 20 min bei 0°C, weitere 5 h bei Raumtemperatur, saugt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht

mit Wasser und Ether und trocknet im Hochvakuum.

Ausbeute: 21,45 g (89%)

Smp: 172°C

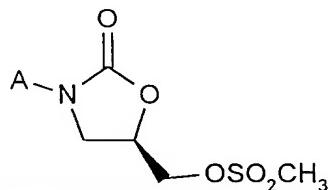
R_f (I, 95:5) = 0,27

5 MS (FAB): m/z = 359 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7,78 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,68 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,35 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 4,90 - 5,10 (m, 1H, 5-H); 4,40 - 4,60 (m, 2H, CH₂O); 4,20 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,85 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (s, 3H, 4-NCH₃); 3,20 (s, 3H, SO₂CH₃).

10 Wie für Beispiel 5 beschrieben, erhält man aus den entsprechenden Alkoholen die in der Tabelle 2 aufgeführten Methansulfonate.

Tabelle 2:



25

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + II)
6		78	188	0,25 (I, 95:5)	355 a)
7		76		0,32 (I, 95:5)	411 a)
8		67	187	0,16 (II, 1:1)	446

30

35

40

45

a) MS (EI), m/z (M)

50

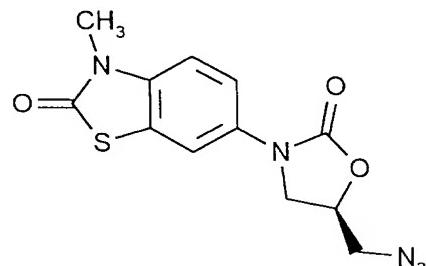
55

Beispiel 9

(5R)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(azidomethyl)-oxazolidin-2-on

5

10



15

Eine Lösung von 17,03 g (47,51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 in 58 ml wasserfreiem DMF wird mit 4,02 g (61,77 mmol) Natriumazid versetzt und 5 h bei 70°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und röhrt 100 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 12,8 g (88%)

Smp.: 129°C

R_f (I, 95:5) = 0,4025 MS (EI) : m/z = 305 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7-H); 7,57 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, Benzothiazolinon 5-H); 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 4,82 - 5,00 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,65 - 3,77 (m, 3H, 4-H, CH₂N₃); 3,41 (s, 3H, NCH₃).

Wie für Beispiel 9 beschrieben erhält man aus den entsprechenden Methansulfonaten die in der Tabelle 3 aufgeführten Azide:

35

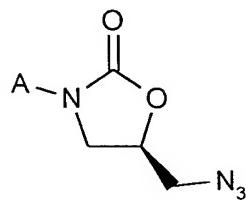
40

45

50

55

Tabelle 3:



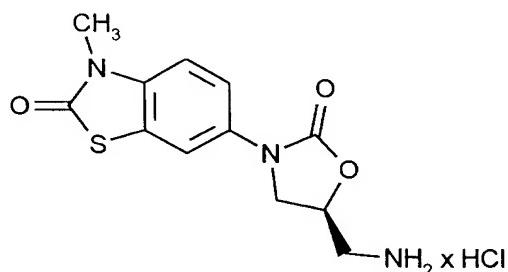
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
15	10	87	179	0,33 (I, 95:5)	302 a)
20	11	78		0,36 (I, 97:3)	358 a)
25	12	90	120	0,51 (IV)	393

35 a) MS (EI), m/z (M⁺)

40 Beispiel 13

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid

45



Eine gerührte Lösung von 12,75 g (41,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt. Man tropft langsam 5,7 ml (50,11 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung) und röhrt nach beende-

ter Zugabe 2 h bei 90°C nach. Nun tropft man 8,4 ml 6 N HCl zu und röhrt nochmals 3 h bei 90°C nach. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 1,2-Dimethoxyethan und trocknet im Hochvakuum über P₂O₅.

Ausbeute: 8,86 g (75%)

5 Smp.: 259°C (Zers.)

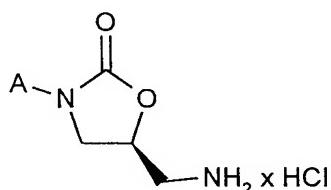
R_f (III, 95:5) = 0,09

MS (EI): m/z = 279 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,5 (bs, 3H, NH); 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 7H); 7,65 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolinon 5-H); 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzothiazolinon 4-H); 4,90 - 5,10 (m, 1H, 5-H); 4,23 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 4,42 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (s, 3H, NCH₃); 3,15 - 3,35 (m, 2H, CH₂N).

10 Wie für Beispiel 13 beschrieben erhält man aus den entsprechenden Aziden die in der Tabelle 4 aufgeführten Aminhydrochloride:

15 Tabelle 4:



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
14		92	272 (Z)	0,33 (III, 8:2)	276 a)
15		83	(Öl)	0,12 (III, 9:1)	333
16		95	(Öl)	0,5 (III, 8:2)	-

a) MS (EI), m/z (M⁺)

50

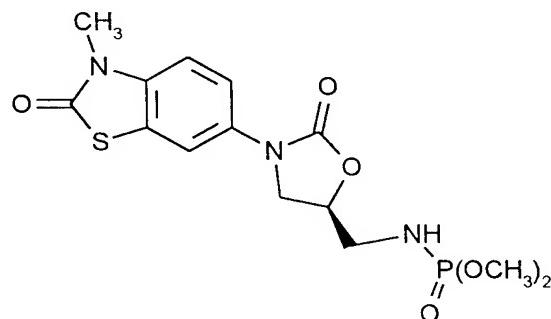
55

Beispiel 17

(5R)-3-[3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl]-5-(dimethoxyphosphonaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10



15

20 Eine Lösung aus 164 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt und langsam 0,7 ml (0,55 mmol) Trimethylphosphit zugetropft. Nach beendeter Zugabe röhrt man weitere 2 h bei 90°C, zieht anschließend die Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Ethanol.

Ausbeute: 32 mg (20%)

Smp.: 169°C

25 R_f (I, 95:5) = 0,15MS (FAB): m/z = 388 (M^++H)

¹H-NMR ($[d_6]$ DMSO): δ = 7,82 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzthiazolinon 7-H); 7,57 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzthiazolinon 5-H); 7,35 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzthiazolinon 4-H); 5,30 - 5,50 (m, 1H, PNH); 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,90 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,60 (d, J = 11 Hz, 3H, POCH₃); 3,55 (d, J = 11 Hz, 3H, POCH₃); 3,40

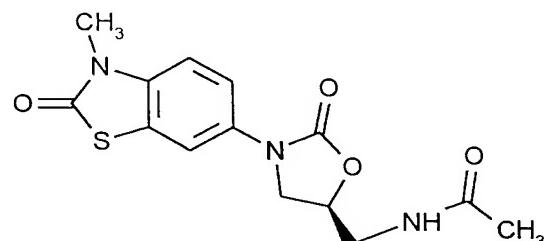
30 (s, 3H, NCH₃).

Beispiel 18

(5S)-3-[3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl]-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

35

40



45

Methode A:

50

Eine gerührte Lösung von 8,55 g (27,07 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 in 80 ml THF wird in einer Lösung von 1,09 g (27,34 mmol) Natriumhydroxid in 8 ml Wasser versetzt. Dazu tropft man bei 0-5°C langsam 2,81 ml (29,78 mmol) Acetanhydrid in 6 ml THF und hält pH = 9 durch gleichzeitige Zugabe einer 5 N wäßrigen NaOH-Lösung. Man röhrt 1 h bei 0°C nach und dampft das THF im Vakuum ab. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen, und im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

55 Ausbeute: 8,39 g (96%)

Smp.: 208°C

 R_f (I, 95:5) = 0,21MS (DCI, NH₃) m/z = 322 (M^++H)⁺

EP 0 738 726 A1

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,24 (t, J = 4 Hz, 1H, NH); 7,85 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzthiazolinon 7-H); 7,55 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H); Benzthiazolinon 5-H); 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzthiazolinon 4-H); 4,55 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 9 Hz, 1H, 4-H); 3,67 (dd, J = 9 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-4); 3,35 - 3,50 (m, 5H, CH₂N, NCH₃); 1,83 (s, 3H, COCH₃).

5 Methode B:

1,10 g (2,30 mmol) (5S)-3-(2-Methylthio-3-methyl-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on Iodid (Beispiel XXVI) werden in 24 ml eines Gemisches aus Dichlormethan : Methanol 4:1 gelöst. Man gibt 1,5 g Kieselgel zu und röhrt 1 h bei Raumtemperatur nach. Dann gibt man 6 ml Methanol zu und dampft das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird auf eine Säule mit 100 g Kieselgel gegeben und mit Dichlormethan : Methanol 95:5 eluiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden gesammelt, das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 343 mg (46%) der Titelverbindung. Die physikalischen Daten sind identisch mit der nach Methode A erhaltenen Verbindung.

15

20

25

30

35

40

45

50

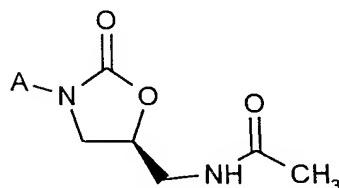
55

In Analogie zum Beispiel 18 erhält man die in der Tabelle 5 aufgeführten Acetamide.

Tabelle 5:

5

10



15

20

25

30

35

40

50

55

Bsp.-Nr.	A	Methode	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
19		A	49	224 (Z)	0,36 (I, 95:5)	318 a)
20		A	37	142	0,41 (I, 9:1)	374 a)
21		A	57	129-132	0,69 (III, 8:2)	409
22		B	5	/	0,12 (I, 95:5)	335 a)

a) MS (EI), m/z (M⁺)

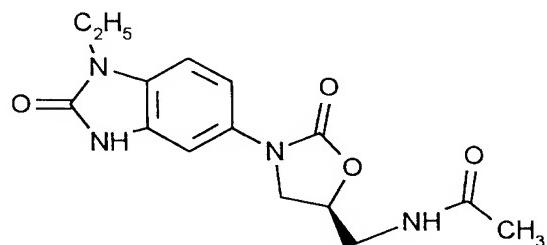
45

Beispiel 23

(5S)-3-(1-Ethyl-2-benzimidazolon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-2-oxazolidinon

5

10



15

3 g (7,35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 werden in 60 ml NH₃ bei - 40°C vorgelegt. Man gibt unter DC-Kontrolle ca. 360 mg (15 mmol) Natrium zu. Bei vollständigem Umsatz wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und der Ammoniak über Nacht abgedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

20 Ausbeute: 1,5 g (64 % der Theorie)

Fp: 80 bis 85°C

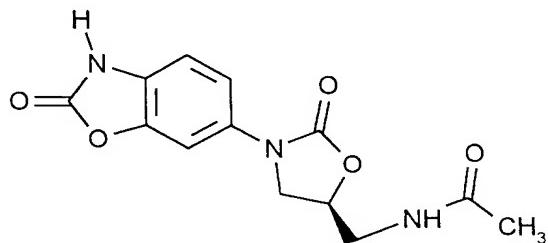
FAB: 319

25 R_F: 0,35 (I, 9:1)**Beispiel 24**

(5S)-3-(2-Benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

30

35



40

1 g (3,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII und 0,67 g (4,14 mmol) Carbonyldiimidazol in 10 ml wasserfreiem DMF werden 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan verrührt, abgesaugt und getrocknet.

45 Ausbeute: 0,86 g (78%)

Smp.: 219-220°C (Z)

R_f (VII; 1:1) = 0,5350 [α]_D²⁰ = -23,213 (c = 1,0, DMSO)MS (FAB): m/z = 292 (M⁺+H)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 11,4 - 11,8 (bs, 1H, NH); 8,23 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,55 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazolinon 7-H); 7,20 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazolinon); 7,10 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzoxazolinon 4-H); 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,10 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,72 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, J = 3 Hz, 2H, H₂CN); 1,82 (s, 3H, COCH₃).

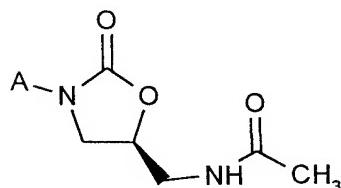
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 24 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 6:

5

10



15

20

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	[α] ²⁰ _D (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
25		22	169 (Z)	0,33 (VII, 2:1)	-16.4 (c=1)	292

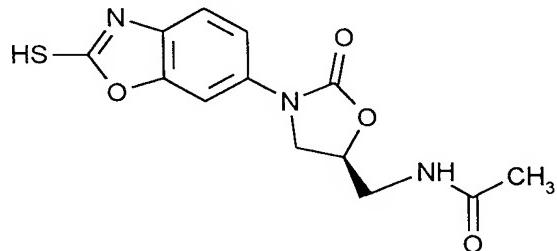
25 Beispiel 26

(5S)-3-(2-Mercaptobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-one

30

35

40



276 mg (1,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII und 184 mg (1,14 mmol) Kalium-O-ethyldithiocarbonat in 6 ml Ethanol werden 8 h bei 70°C gerührt. Anschließend werden 30 ml Wasser und 30 ml Essigester hinzugegeben, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösemittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 102 mg (31%)

Smp.: 239°C (Z)

R_f (VIII, 1:1) = 0,41

$[\alpha]^{20}_D = -25,15$ (c=1,0, DMSO)

MS (CI): m/z = 307 (M⁺)

¹H-NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8,25$ (t, 1H, J = 4 Hz, NHCO); 7,75 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazol 7-H); 7,45 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazol 5-H); 7,25 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzoxazol 4-H); 4,65 - 4,82 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,75 (dd, J = 7 Hz, 4 Hz, 1H, 4-H); 3,45 (t, J = 4 Hz, 2H, H₂CN); 3,10 - 3,40 (bs, 1H); 1,85 (s, 3H, COCH₃).

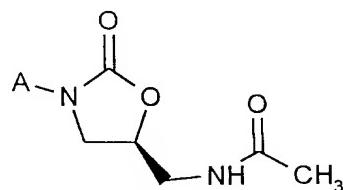
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 26 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 7:

5

10



15

20

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (CI) m/z (M ⁺ + H)
27		33	>250	0,55 (VII, 1:1)	307

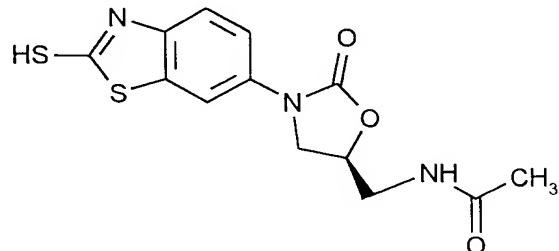
25 Beispiel 28

(5S)-3-(2-Mercapto-benzothiazol-6-yl)5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2on

30

35

40



Eine Lösung von 500 mg (1,21 mmol) (5S)-3-(2-Benzylthio-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on in 2,5 ml Trifluoressigsäure und 0,56 ml Thioanisol wird 42 h auf 60°C erwärmt. Das Gemisch darf abkühlen, man versetzt mit 25 ml Ether, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 5 ml Ether und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 59 mg (15%) der Titelverbindung als Feststoff.

Schmp.: 161°C

R_f = 0,24 (Dichlormethan : Methanol 92:8)

MS (DCI, NH₃): m/z = 324 (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO): δ = 13,73 (bs, 1H, 5H); 8,24 (m, 1H, NH); 7,86 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazol H-7); 7,63 (dd, J = 1, 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-5); 7,30 (d, j = 10 Hz, 1H, Benzothiazol H-4); 4,74 (m, 1H, H-5); 4,11 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 cis); 3,76 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 3,42 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 1,84 (s, 3H, COCH₃).

55

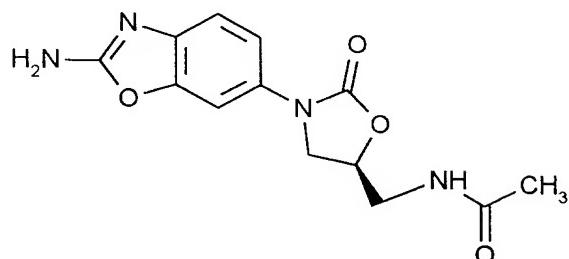
Beispiel 29

(5S)-3-(2-Aminobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



Zu einer Lösung aus 253 mg (2,41 mmol) Bromcyan in 2,5 ml Methanol und 2,5 ml Wasser werden 553 mg (2,19 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII in 10 ml Methanol gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 393 mg (62%)

Smp.: 237°C

25 R_f (VII, 1:1) = 0,4MS (EI): m/z = 290 (M^+)

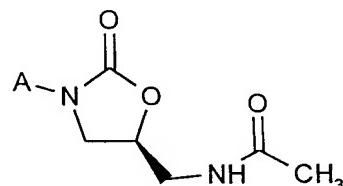
$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,62 (bs, 1H, Ph); 7,50 (bs, 2H, NH₂); 7,30 (bs, 1H, Ph); 7,15 (bs, 1H, 7H); 4,60 - 4,78 (m, 1H, 5-H); 4,12 (Z, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,70 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,35 - 3,45 (m, 2H, CH₂N); 1,80 (s, 3H, CH₃CO).

30 Analog Beispiel 29 werden die in Tabelle 8 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 8:

35

40



45

50

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R_f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (EI) m/z ($M^+ - \text{Cl}$)
30		56	219-220	0,42 (II, 1:1)	290

55

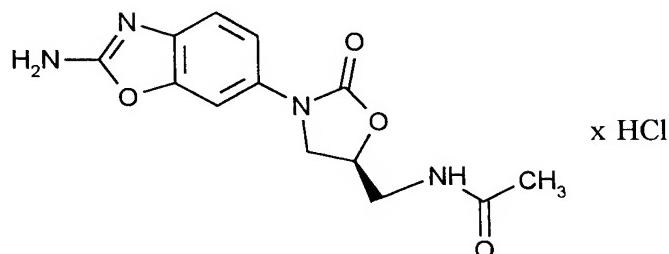
Beispiel 31

(5S)-3-(2-Aminobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on Hydrochlorid

5

10

15



Zu einer Lösung aus 150 mg (0,52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 35 ml Methanol werden 2,58 ml (2,58 mmol) 1 H HCl in Ether und anschließend 130 ml Ether gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit
20 Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 170 mg (89%)

Schmp.: 226-227°C

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 8,8 - 9,2 (bs, 1H, NH); 8,28 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,80 (s, 1H, Ph); 7,20 - 7,35 (m, 2H, Ph); 4,5 - 5,0 (m, 3H, 5-H, NH₂); 4,15 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,73 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,40 (t, J = 4 Hz, 2H, CH₂N); 1,80 (s, 3H, CH₃CO).

25 Analog Beispiel 31 werden die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 9:

30

35

40

45

50

55

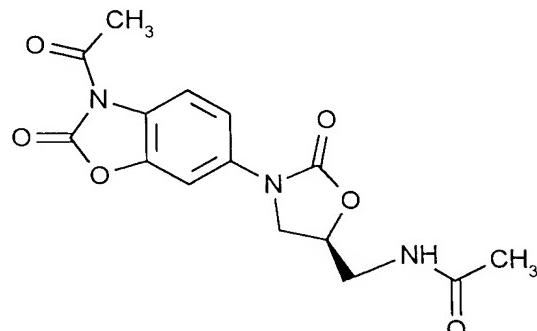
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)
32		47	220

Beispiel 33

(5S)-3-(3-Acetyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

5

10



15

20

Zu einer Lösung aus 200 mg (0,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 in 10 ml DMF werden 16,5 ml (0,68 mmol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) gegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C werden anschließend 50 µl (54 mg, 0,68 mmol) Acetylchlorid zugetropft und weitere 15 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen, das Rohprodukt in Essigester und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingeengt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 54 mg (23%)

R_f (VII, 1:1 = 0,62

MS (EI): m/z = 333 (M^+)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,90 (d, J = 6 Hz, 1H, Benzoxazolin 4-H); 7,72 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzoxazolin 7-H); 7,33 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, Benzoxazolin 5-H); 4,60 - 4,80 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 6 Hz, 1H, 4-H); 3,73 (dd, J = 7 Hz, 4 Hz, 1H, 4-H); 3,55 (t, J = 4 Hz, 2H, CH₂N)); 2,60 (s, 3-H, CH₃CO); 1,80 (s, 3H, CH₃CON).

35

40

45

50

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in Tabelle 10 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 10:

5

10

15

20

25

30

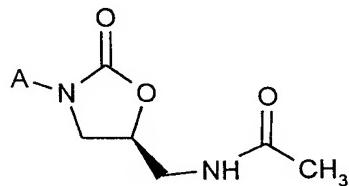
35

40

45

50

55



Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	[α] ²⁰ (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
34		49	224-225	0,25 (VII, 5:1)	-17,7° (c=0,5)	370
35		54	220-222	0,26 (VII, 5:1)	-23,2° (c=0,5)	440
36		82	223-224	0,36 (VII, 5:1)	-22,6° (c=0,5)	359 a)
37		53	243-244	0,20 (VII, 5:1)	-30,6° (c=0,5)	306
38		77	247-248	0,29 (VII, 1:1)	-19,9° (c=0,5)	381 a)
39		57	197-198	0,22 (VII, 5:1)	-23,0° (c=0,5)	378

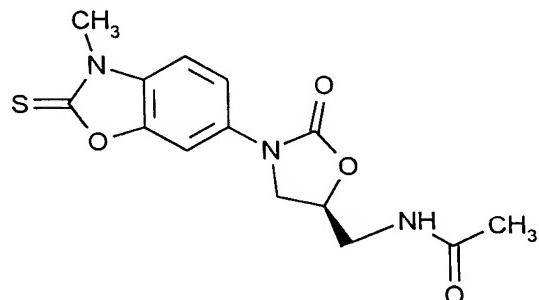
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	[α] _D ²⁰ (DMSO)	MS (FAB) m/z (M ⁺ + H)
40		29	210-212	0,25 (VII, 5:1)	-19,2° (c=1,0)	331
41		82	-	0,60 (VII, 1:1)	-	374
42		85	230-231 (Z)	0,53 (VII, 1:1)	-20,7° (c=1,0)	322

a) MS (EI), m/z (M⁺)

Beispiel 43

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzoxazolinethion-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

30



35

40

767,9 mg (2,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII und 511 mg (3,2 mmol) Kalium-O-ethyldithiocarbonat in 15 ml Ethanol werden 8 h bei 70°C gerührt. Anschließend wird das Lösemittel abgezogen, der Rückstand mit 20 ml DMF und 410 mg (28,9 mmol) Methyljodid versetzt und 20 h bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen gibt man 40 ml CH₂Cl₂ hinzu, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit CH₂Cl₂ und verkocht anschließend mit Methanol. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 602 mg (65%)

R_f (VII, 1:1) = 0,44MS (CI): m/z = 322 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO: δ = 8,25 (t, J = 4 Hz, 1H, NHCO); 7,82 (s, 1H, Ph); 7,50 (s, 2H, Ph); 4,65 - 4,85 (m, 1H, 5-H); 4,15 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H); 3,25 (dd, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, 4-H); 3,14 (s, 3H, NCH₃); 3,40 - 3,50 (m, 2H, CH₂N); 1,82 (s, 3H, CH₃CO).

55

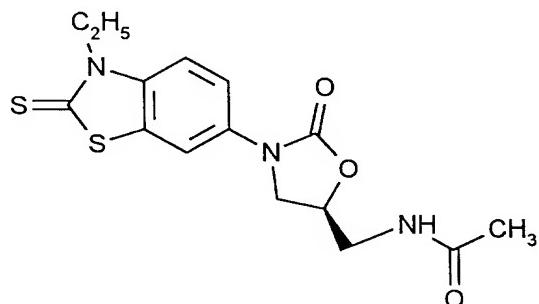
Beispiel 44

(5S)-3-(3-Ethyl-benzothioazolinthion-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10

15



20 Eine gerührte Lösung von 303 mg (0,90 mmol) (5S)-3-(2-Methylthio-benzo[4,5-d]thiazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on (Beispiel XXVI) in 3 ml wasserfreiem DMF wird mit 0,72 ml (9,00 mmol) Iodethan versetzt und 23 h auf 100°C (Badtemperatur) erhitzt. Das Reaktionsgemisch darf abkühlen, man gibt 30 ml Ether zu und trennt den entstandenen honigartigen Niederschlag durch Dekantieren ab. Nach chromatographischer Reinigung an 58 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 95:5) erhält man 74 mg (25%) der Titelverbindung als Kristalle.

25 Schmp.: 224°C

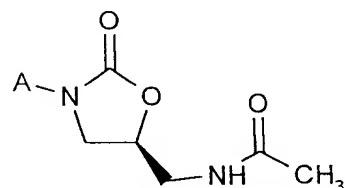
 $R_f = 0,15$ (Dichlormethan : Methanol 95:5)MS (EI): m/z = 351(M)⁺¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,23 (m, 1H, NHCO); 7,96 (d, J = 1 Hz, 1H, Benzothiazolon H-7); 7,73 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Benzothiazolon H-5); 7,63 (d, J = 9 Hz, 1H, Benzothiazolon H-4); 4,76 (m, 1H, H-5); 4,46 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂);30 4,17 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 3,80 (m, 1H, H-4 cis); 3,46 (m, 2H, CH₂N); 1,83 (s, 3H, COCH₃); 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂).

Wie für Beispiel 44 beschrieben erhält man analog die in Tabelle 11 aufgeführten Verbindungen:

35

Tabelle 11:

40



45

50

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (EI) m/z (M + H) ⁺
45		16	197	0,14 (I, 95:5)	366

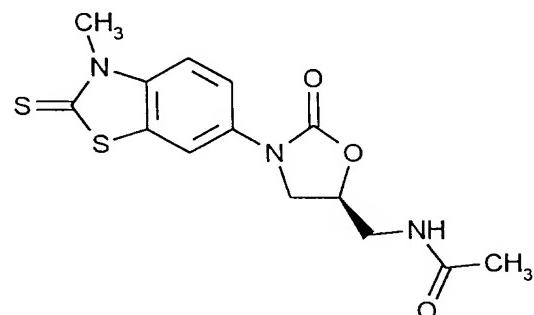
55

Beispiel 46

(5S)-3-(3-Methyl-benzothiazolinethion-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10



15

20 83 mg (0,17 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVI werden unter Röhren im Vakuum (1 mm) in Sustanz innerhalb von 1,5 h von 125°C auf 150°C erhitzt. Der Rückstand darf abkühlen und wird gut mit 250 ml Wasser gewaschen, mit 15 ml Ethylacetat und 5 ml Ethanol gut gerührt und über Sicapent im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 48 mg (83%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 253°C (Z)

25 $R_f = 0,10$ (Dichlormethan : Methanol 95:5)MS (FAB): m/z = 338 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 8,28 (m, 1H, NHCO); 7,91 (d, J = 1Hz, 1H, Benzothiazolinethion H-7); 7,72 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Benzothiazolinethion H-5); 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H, Benzothiazolinethion H-4); 4,78 (m, 1H, H-5); 4,15 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 3,75 (m, 4H, CH₃, H-4 trans); 3,43 (m, 2H, CH₂N); 1,85 (s, 3H, COCH₃).

30

35

40

45

50

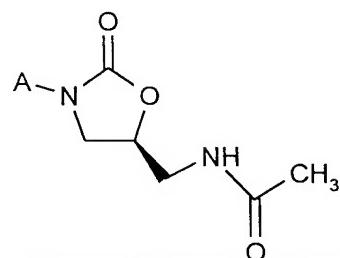
55

EP 0 738 726 A1

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 24 werden die in der Tabelle aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 12

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

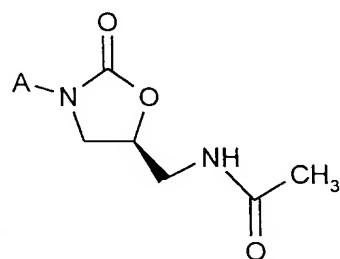
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute	R _f Laufmittel, Verhältnis	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
47		quant.	0,44 (I, 10:1)	324
48		78	0,71 (I, 5:1)	348
49		73	0,16 (I, 10:1)	362
50		62	0,38 (I-10:1)	322

55

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute	R _f Laufmittel, Verhältnis	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
51		77	0,23 (I, 10:1)	346
52		86	0,22 (I, 10:1)	360

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in der Tabelle aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 13



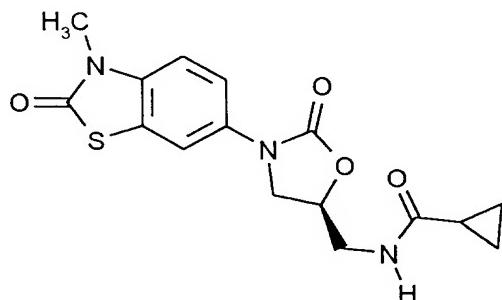
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th)	R _f Laufmittel, Verhältnis	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
53		50	0,14 (VII, 5:1)	306

Beispiel 54

(5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(cyclopropylcarbonylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

5

10



15

20 4,74 g (0,015 mol) (5S)-3-(3-Methyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(aminomethyl)-oxazolidin-2-on Hydrochlorid (Beispiel 13) werden in 150 ml Dichlormethan bei ca. 5°C unter Argon vorgelegt. Nacheinander werden 4,5 ml (0,033 mol) Triethylamin und 1,35 ml (0,015 mol) Cyclopropancarbonsäurechlorid zugetropft. Man röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur, versetzt mit Wasser, trennt die organische Phase ab und zieht das Lösemittel ab. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel:Dichlormethan/Methanol 100:2) gereinigt und anschließend mit Dichlormethan/Petrolether verrieben.

25 Ausbeute: 5,1 g (98 %)
Schmelzpunkt: 190-192°C

R_f (I, 100:2) = 0,15

MS (DCI, NH_3): m/z = 348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

30

35

40

45

50

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 werden die in der Tabelle 14 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 14

5

10

15

20

25

30

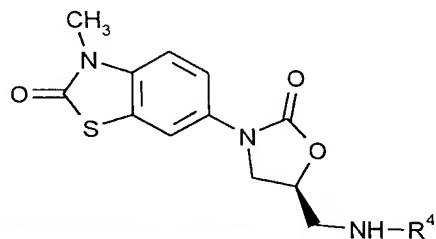
35

40

45

50

55



Bsp.-Nr.	R ⁴	Acylierungs-mittel	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS(Cl) m/z (M ⁺ +H)
55			26	182-184	0,13 (I, 100:5)	325 ^a
56			58	186-188	0,12 (I, 100:2)	336
57			76	185-188	0,25 (I, 100:5)	350
58			79	218-220	0,29 (I, 100:5)	350
59			68	190-192	0,24 (I, 100:5)	364
60			63	213-215	0,28 (I, 100:5)	364
61			69	-	0,15 (I, 100:5)	364
62			74	195-197	0,20 (I, 100:5)	379 ^a
63			74	211-213	0,39 (I, 100:5)	376
64			50	198-200	0,14 (I, 100:2)	375 ^b

5

10

15

20

25

30

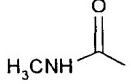
35

40

45

50

Bsp.-Nr.	R ⁴	Acylierungs-mittel	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Lauf-mittel, Verhältnis)	MS(Cl) m/z (M ⁺ +H)
65			52	208-210	0,40 (I, 100:5)	339 ^b
66			45	192-194	0,48 (I, 100:5)	373 ^a
67			37	106-108	0,37 (I, 100:5)	407 ^a
68			29	113-115	0,10 (I, 100:2)	-
69			26	230-232	0,26 (I, 100:5)	397 ^a
70			48	173-175	0,13 (I, 100:2)	337 ^b
71			51	143-145	0,40 (I, 100:5)	369 ^a
72			41	148-150	0,33 (I, 100:5)	383 ^a
73			46	168-170	0,40 (I, 100:5)	397 ^a
74			25	183-185	0,59 (I, 100:5)	414
75			41	181-183	0,56 (I, 100:5)	385 ^a
76			31	187-189	0,13 (I, 100:2)	391 ^a
77			49	228-230	0,25 (I, 100:2)	406 ^a

Bsp.-Nr.	R ⁴	Acylierungs-mittel	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Lauf-mittel, Verhältnis)	MS(Cl) m/z (M ⁺ +H)
78		H ₃ C-NCO	85	188-191	0,39 (I, 9:1)	337
79	H ₃ C-SO ₂ -	H ₃ C-SO ₂ Cl	35	188-190	0,27 (I, 100:5)	375 ^a

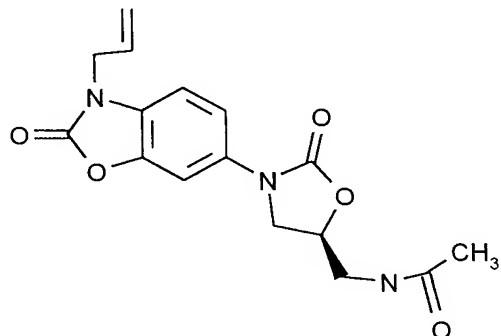
^{a)} MS (Cl, NH₃):m/z (M+NH₄⁺)

^{b)} MS (EI):m/z (M⁺)

Beispiel 80

(5S)-3-(3-Allyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

25



30

35

40 Eine Lösung aus 174 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 und 140 µl (0,9 mmol) Diazobicycloundecen (DBU) in 10 ml DMF wird 1 h bei 40 bis 50°C gerührt. Anschließend werden 50 µl (0,6 mmol) Allylbromid hinzugegeben und die Mischung weitere 14 h bei 100°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (78 %)

45 R_f (I, 10:1) = 0,33

MS (EI):m/z = 331 (M⁺)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,70 (d, 1H, Benzoxazolin 7-H), 7,25 (dd, 1H, Benzoxazolin 5-H), 7,15 (d, 1H, Benzoxazolin 4-H), 5,80-6,05 (m, 1H, C=CH), 5,10-5,70 (m, 2H, C=CH₂), 4,80 (m, 1H, 5-H), 4,45 (d, 2H, CH₂C=C), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,70 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (bt, 2H, CH₂N), 1,80 (s, 3H, COCH₃).

50

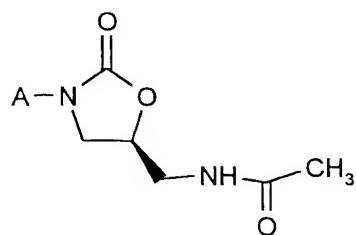
55

In Analogie zum Beispiel 80 wurden die in Tabelle 15 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 15

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
81		49	0,37 (I, 10:1)	320
82		69	0,23 (I, 10:1)	334
83		50	0,26 (I, 10:1)	348
84		59	0,28 (I, 10:1)	362
85		24	0,25 (I, 10:1)	348

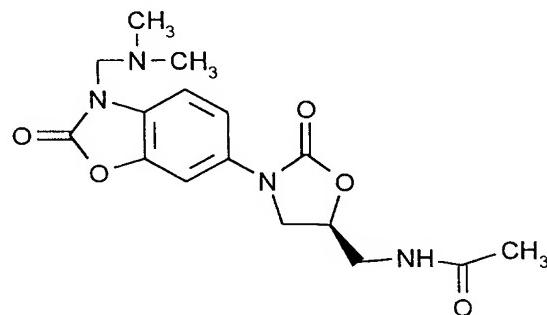
55

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS (DCI) m/z (M ⁺ +H)
86		51	0,10 (I, 10:1)	336

15

Beispiel 8720 (5*S*)-3-(3-Dimethylaminomethyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

25



30

35

Eine Mischung aus 290 mg (1,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23, 140 µl einer 30 % Formaldehyd-Lösung in Wasser, 150 µl einer 51 % Dimethylamin-Lösung in Wasser und 10 ml Ethanol wird 16 h bei 80°C gerührt. Der Niederschlag wird bei Raumtemperatur abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

40 Ausbeute: 86 %

R_f (II, 5:1) = 0,24MS (DCI, NH₃): m/z = 349 (M⁺ + H)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,65 (d, 1H, Ar 7-H), 7,40 (d, 1H, Ar 4-H); 7,25 (dd, 1H, Ar 5-H), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,60 (s, 2H, NCH₂N), 4,75 (t, 1H, 4-H), 3,75 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH₂N), 2,30 (s, 6H, NCH₃), 1,80 (s, 3H, COCH₃).

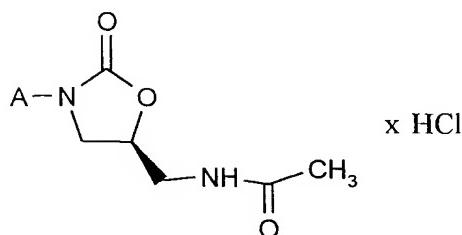
50

55

Analog Beispiel 31 werden die in Tabelle 16 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 16

5



10

15

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)
88		97

20

25

30

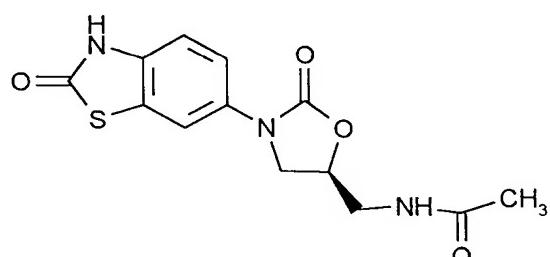
Beispiel 89

35

(5S)-3-(2-Benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

40

45



Eine Mischung aus 95 g (0,28 mol) der Verbindung aus Beispiel XXV und 200 g (0,37 mol) Oxone® (Kaliummonopersulfat Tripelsalz) in 5 l Wasser wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 l 2-Propanol wird der Niederschlag abgesaugt und der Rückstand durch Chromatographie gereinigt. Man erhält 84,6 g (81 %) (5S)-3-(2-Methylsulfonyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidinon. 2 g (5,4 mmol) dieser Verbindung werden in 50 ml Wasser und 10 ml Triethylamin 14 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 1,15 g (69 %)

Schmp.: 223°C

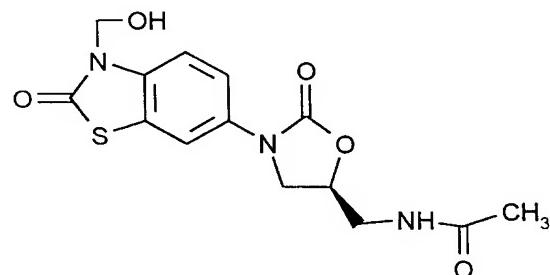
MS (Cl), m/z = 325 ($M^+ \text{NH}_4^+$)

Beispiel 90

(5S)-3-(3-Hydroxymethyl-2-benzothiazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

5

10



15

Eine Mischung aus 308 mg (1,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 89 und 0,13 ml 37 % Formaldehyd-Lösung in 1 ml Wasser wird 14 h bei 70-80°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (83 %)

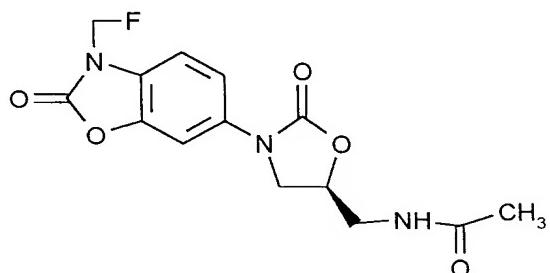
Schmp.: 192°C

Beispiel 91

(5S)-3-(3-Fluormethyl-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

30

35



40

Zu einer Suspension von 100 ml (311 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42 und 10 ml Dichlormethan werden bei - 50°C 61 µl (466 mmol) Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) gegeben. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, röhrt weitere 52 h, versetzt mit 5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, röhrt 10 min und wäscht dann die organische Phase mit Wasser. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Ausbeute: 25 mg (25 %)

 $R_f = 0,22$ (VII, 5:1)MS (EI): m/z = 323 (M^+)

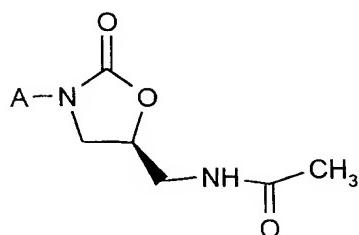
¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8,25 (bs, 1H, NHCO), 7,72 (d, 1H, Ar-H-2), 7,55 (d, 1H, Ar-H-4), 7,32 (dd, 1H, Ar-H-5), 6,05 (d, 2H, CH₂F), 4,70 (m, 1H, H-5), 4,10 (t, 1H, H-4), 3,75 (d, 1H, H-4), 3,40 (m, 2H, CH₂N), 1,85 (s, 3H, COCH₃).

55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 erhält man die in der Tabelle 17 aufgeführten Verbindungen.

Tabelle 17

5



10

15

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)
92		74	185	0,54 (I, 9:1)

20

25

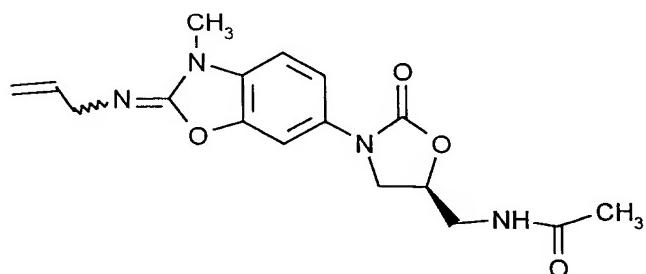
30

Beispiel 93

(5*S*)-3-(2-(Allylimino)-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)oxazolidin-2-on

35

40



45

50 Eine Mischung aus 0,30 g (0,694 mol) der Verbindung aus Beispiel XXXV, 0,29 g (3,33 mol) Allylbromid und 0,38 g (2,77 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 4 ml Ethanol wird 11 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeengt, getrocknet und durch Chromatographie gereinigt. Das so erhaltene Öl wird in Essigester gelöst und mit Petrolether das Produkt gefällt.
Ausbeute: 0,015 g (6 %)

55 R_f (VII, 1:1) = 0,47
MS (El): m/z = 344 (M⁺)

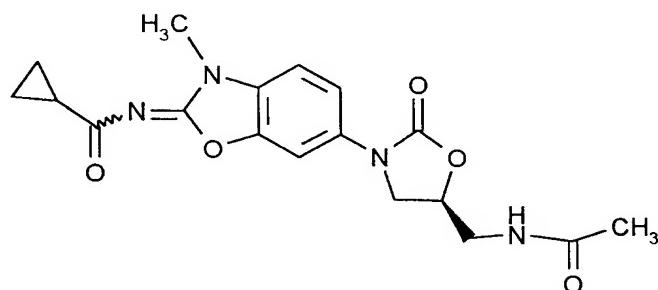
¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,24 (t, 1H, NHCO), 7,52 (d, 1H, Ar 7-H), 7,15 (dd, 1H, Ar 5-H), 7,03 (d, 1H, Ar 4-H), 5,72-6,07 (m, 1H, HC=C), 5,22 (dq, 1H H₂C=C), 5,03 (dq, 1H, H_EC=C), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,98 (m, 2H, CH₂N), 3,72 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 2H, CH₂N), 3,33 (s, 3H, NCH₃), 1,82 (s, 3H, COCH₃).

Beispiel 94

(5S)-3-(2-Cyclopropylcarbonylimino-3-methyl-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)-oxazolidin-2-on

5

10



15

Zu einer Suspension von 304 mg (0,703 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXV in 10 ml THF werden 310 µl (2,2 mmol) Triethylamin gegeben und anschließend bei 0°C 100 µl (11 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid zugetropft. Nach 1 h gibt man die Mischung auf Eiswasser, sättigt die wäßrige Phase mit Natriumchlorid, extrahiert dreimal mit Essigester, trocknet (Na_2SO_4), zieht die Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Dichlormethan.

Ausbeute: 196 mg (75 %)

 $R_f = 0,45$ (VII, 1:1)25 MS (DCI/NH₃): m/z = 373 (M⁺+H)

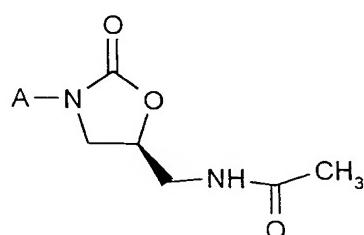
¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8,25 (bt, 1H, NHCO), 7,75 (s, 1H, Ar), 7,40 (bs, 2H, Ar), 4,75 (m, 1H, H-5), 4,15 (t, 1H, H-4), 3,40 (m, 5H, CH₂N, CH₃), 1,90 (s, 3H, COCH₃), 1,70 (m, 1H, Cpr-H), 0,70-0,95 (m, 4H, Cpr-H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 94 werden die in der Tabelle 18 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

30

Tabelle 18

35



40

45

50

55

Bsp.-Nr.	A	Acylierungs-mittel	Aus-beute (% d. Th.)	R _f (Lauf-mittel, Verhältnis)	MS (Cl) m/z (M ⁺ +H)
95			79	0,53 (VII, 1:1)	389
96			36	0,35 (VII, 1:1)	347
97			38	0,53 (VII, 1:1)	449
98			32	0,43 (VII, 1:1)	439
99			62	0,44 (VII, 1:1)	470
100		H ₃ C-NCO	46	0,26 (VII, 1:1)	362
101		BrCN	44	0,37 (VII, 1:1)	330

50

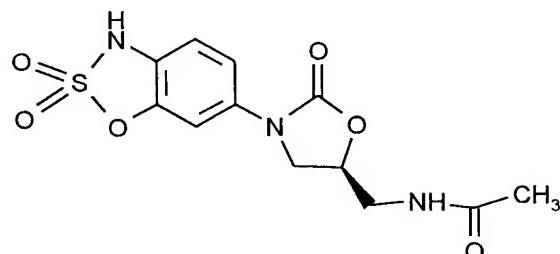
55

Beispiel 102

(5S)-3-(3-Aza-1-oxa-2-thiaindan-2-dioxid-6-yl)-5-(acetylaminomethyl)ozazolidin-2-on

5

10



15

Zu einer Mischung aus 0,5 g (1,88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23, 0,63 ml (4,52 mmol) Triethylamin und 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei -5°C tropfenweise eine Lösung aus 0,17 ml (2,07 mmol) Sulfurylchlorid in 5 ml Dichlormethan gegeben. Man röhrt weitere 1 h bei -5°C, anschließend 14 h bei Raumtemperatur und versetzt dann mit Wasser. Die organische Phase wird dreimal mit Dichlormethan gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen mit Natriumchlorid gesättigt und viermal mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum das Lösemittel abgezogen.

25 Ausbeute: 98 mg (16%)

 R_f (VII, 1:1) = 0,17MS (FAB): m/z = 326 (M⁺-H)

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 8,25 (t, 1H, NHCO), 7,50 (d, 1H, Ar 7-H), 7,27 (dd, 1H, Ar 5-H), 7,05 (d, 1H, Ar 4-H), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,05 (t, 1H, 4-H), 3,65 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (t, 1H, CH₂N), 1,80 (s, 3H, COCH₃).

30

35

40

45

50

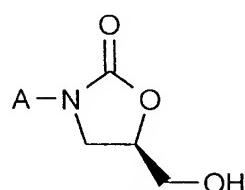
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der Tabelle 19 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 19

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
103		76	156	0,32 (I, 100:5)	312 (M+NH ₄ ⁺)
104		62	157	0,33 (I, 100:5)	326 (M+NH ₄ ⁺)
105		50	-	0,12 (II, 1:1)	296 (M+NH ₄ ⁺)

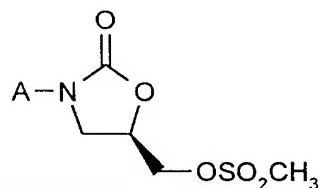
EP 0 738 726 A1

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 5 werden die in der Tabelle 20 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 20

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

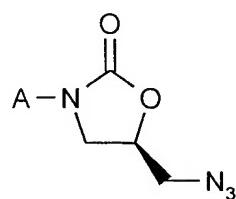
Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
106		86	150	0,52 (I, 100:5)	-
107		quant.	-	0,58 (I, 100:5)	-
108		95	-	0,31 (VII, 5:1)	357 (M+H ⁺)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 werden die in der Tabelle 21 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 21

5

10



15

20

25

30

35

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
109		93	180-183	0,69 (I, 100:5)	-
110		91	-	0,69 (I, 100:5)	-
111		88	-	0,27 (VII, 5:1)	304 (M+H ⁺)

40

45

50

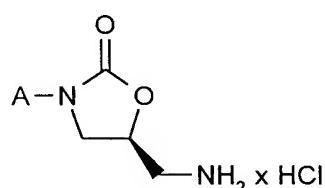
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden die in der Tabelle 22 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 22

5

10



15

20

25

30

35

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
112		91	258 (Z)	0,25 (I, 9:1)	311 (M+NH ₄ ⁺)
113		90	231 (Z)	0,19 (I, 9:1)	325 (M+NH ₄ ⁺)
114 ^a		quant.	-	0,21 (I, 10:1)	295 (M+NH ₄ ⁺)

^a isoliert als freies Amin in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXVII

40

45

50

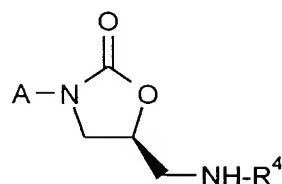
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 werden die in der Tabelle 23 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 23:

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
115			73	175	0,26 (I, 100:5)	350 (M+H ⁺)
116			74	191	0,28 (I, 100:5)	362 (M+H ⁺)
117			55	142	0,50 (I, 100:5)	352 (M+H ⁺)
118			51	129	0,45 (I, 100:5)	383 (M+H ⁺)
119			64	132	0,20 (I, 100:5)	367 (M+H ⁺)
120			69	143	0,35 (I, 100:5)	363 (M ⁺)

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
121			57	143	0,38 (I, 100:5)	375 (M ⁺)
122			64	151	0,39 (I, 100:5)	383 (M+NH4 ⁺)
123			53	-	0,40 (I, 10:1)	339 (M+H ⁺)
124			69	-	0,46 (I, 10:1)	346 (M+H ⁺)
125			48	-	0,43 (I, 10:1)	353 (M+H ⁺)
126			82	-	0,44 (I, 10:1)	334 (M+H ⁺)
127			90	-	0,45 (I, 10:1)	348 (M+H ⁺)
128			86	-	0,45 (I, 10:1)	360 (M+H ⁺)
129			85	-	0,49 (I, 10:1)	350 (M+H ⁺)

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
130			48	-	0,71 (I, 10:1)	443 (M+NH4 ⁺)
131 ^a			57	-	0,26 (I, 100:5)	366 (M+H ⁺)
132 ^a			56	-	0,31 (I, 100:5)	366 (M+H ⁺)
133 ^a			37	209	0,37 (I, 100:5)	397 (M+NH4 ⁺)
134 ^a			72	182	0,34 (I, 100:5)	397 (M+NH4 ⁺)

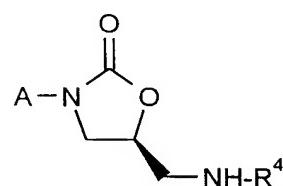
^a dargestellt aus den entsprechenden Carbonsäuren mit 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), N-Ethyl-N'-(3-dimethylamino)carbodiimid (EDC)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 24 werden die in der Tabelle 24 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 24:

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
135			65	0,29 (I, 10:1)	368 (M+H ⁺)
136			93	0,44 (I, 10:1)	-
137			quant.	0,13 (I, 10:1)	465 (M+H ⁺)
138			79	0,26 (I, 10:1)	323 (M+NH4 ⁺)
139			96	0,71 (I, 10:1)	409 (M+NH4 ⁺)

55

5

10

15

20

25

30

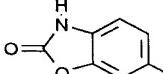
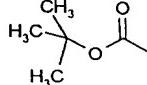
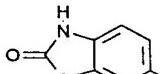
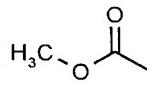
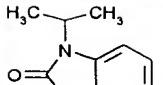
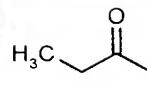
35

40

45

50

55

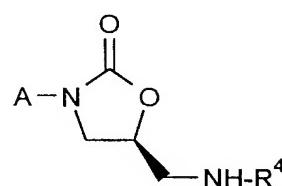
Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
140			49	0,34 (I, 10:1)	367 (M+NH ₄ ⁺)
141			66	-	325 (M+NH ₄ ⁺)
142			82	0,38 (I, 10:1)	348 (M+H ⁺)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 80 werden die in der Tabelle 25 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 25:

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
143			65	0,32 (I, 10:1)	397 (M+H ⁺)
144			74	0,52 (I, 10:1)	337 (M+H ⁺)
145			64	0,37 (I, 10:1)	351 (M+NH4 ⁺)
146			85	0,32 (I, 10:1)	365 (M+NH4 ⁺)
147			36	-	379 (M+NH4 ⁺)
148			76	0,81 (I, 10:1)	454 (M+H ⁺)

55

5

10

15

20

25

30

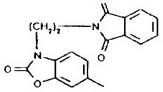
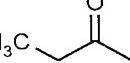
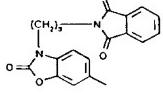
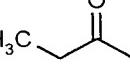
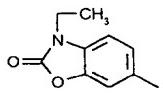
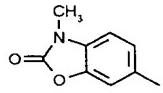
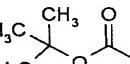
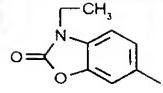
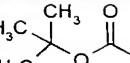
35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
149			41	0,31 (I, 10:1)	496 (M+NH ₄ ⁺)
150			73	0,30 (I, 10:1)	493 (M+H ⁺)
151			90	0,43 (I, 10:1)	353 (M+H ⁺)
152			23	0,49 (I, 10:1)	381 (M+H ⁺)
153			63	0,48 (I, 10:1)	395 (M+NH ₄ ⁺)

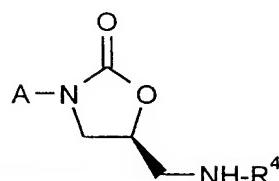
EP 0 738 726 A1

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels V werden die in der Tabelle 26 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 26:

5

10



15

20

25

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
154			31	166	0,61 (I, 9:1)	353 (M+NH4 ⁺)
155			63	120	0,65 (I, 9:1)	350 (M+H ⁺)

30

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 31 werden unter Verwendung von 4 N HCl in Dioxan die in Tabelle 27 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

35

40

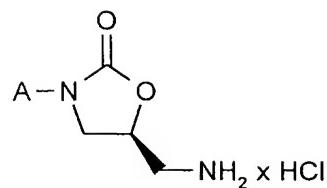
45

50

55

Tabelle 27:

5



10

15

20

25

30

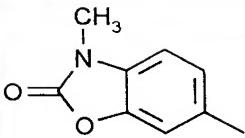
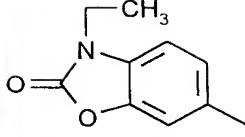
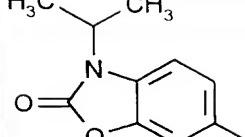
35

40

45

50

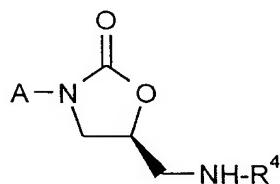
55

Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d. Th.)	MS m/z
156		70	-
157		93	278 (M ⁺ -Cl)
158		97	309 (M+NH4 ⁺ -Cl)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 werden die in der Tabelle 28 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 28:

5



10

15

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
159			95	0,29 (I, 10:1)	392 (M+NH4 ⁺)

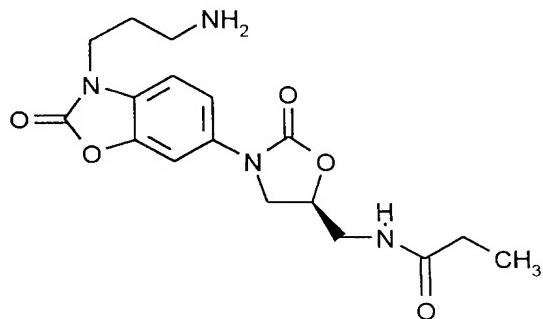
20

25

Beispiel 160

(5S)-3-(3-(3-Aminopropyl)-2-benzoxazolinon-6-yl)-5-(propionylaminomethyl)-2-oxazolidinon

35



40

45

Eine Suspension der Verbindung aus Beispiel 150 (328 mg, 0,67 mmol) in Ethanol (20 ml) wird mit 40 % Methylamin (in H₂O, 320 µl, 4,1 mmol) versetzt und 3 Stunden bei 70°C gerührt, anschließend 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 123 mg (51 %)

R_f (I, 10:1) = 0,21

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8,10 (bt, 1H, NH), 7,18 (d, 1H, Ar-H), 7,08 (d, 1H, Ar-H), 6,81 (dd, 1H, Ar-H), 6,60 (bs, 2H, NH₂), 4,70 (m, 1H, 5-H), 4,10 (t, 1H, 4-H), 3,70 (dd, 1H, 4-H), 3,40 (m, 4H, CH₂N), 3,20 (m, 2H, CH₂N), 2,10 (q, 2H, COCH₂), 190 (m, 2H, CH₂), 0,95 (t, 3H, CH).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 160 werden die in der Tabelle 29 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 29:

5

10

15

20

25

30

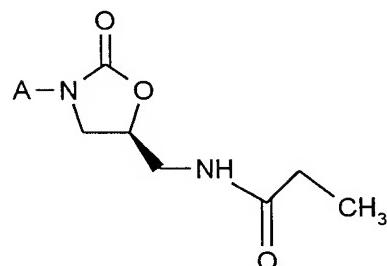
35

40

45

50

55

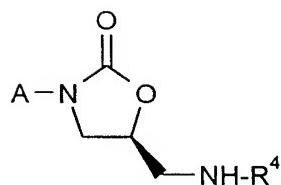


Bsp.-Nr.	A	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
161		17	0,30 (I, 10:1)	347 (M+H ⁺)

Tabelle 30:

5

10



15

20

25

30

35

Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
162			13	0,01 (I, 10:1)	375 (M+H ⁺)
163			32	0,01 (I, 10:1)	364 (M+H ⁺)
			quant.	0,11 (I, 100:1)	-

40

45

50

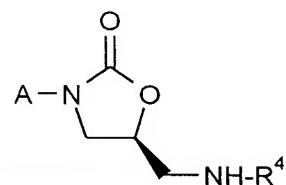
55

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 31 werden die in der Tabelle 31 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 31:

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

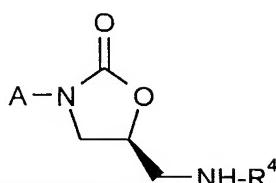
Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d. Th.)	MS m/z
165	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N2C(=O)OC(=O)c3ccccc3C2</chem> x HCl	<chem>CC(=O)C</chem>	25	-
166	<chem>CC(C)N(C)Cc1ccc(cc1)N2C(=O)OC(=O)c3ccccc3C2</chem> x HCl	<chem>CC(=O)C</chem>	60	363 (M+H ⁺)
167	<chem>CCN(c1ccccc1)Cc2ccc(cc2)N3C(=O)OC(=O)c4ccccc4C3</chem> x HCl	<chem>CC(=O)C</chem>	31	-

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in der Tabelle 32 aufgeführten Verbindungen dargestellt:

Tabelle 32:

5

10



15

20

25

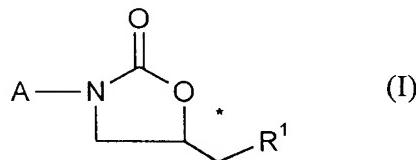
Bsp.-Nr.	A	R ⁴	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (Laufmittel, Verhältnis)	MS m/z
168		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	43	0,55 (I, 10:1)	445 (M+NH ₄ ⁺)

30

Patentansprüche

35 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

40



45 in welcher

R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel - OR², O-SO₂R³ oder - NR⁴R⁵ steht,
worin

50

R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

55

R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit

EP 0 738 726 A1

jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten,
oder

5 R⁴ oder R⁵

eine Gruppe der Formel -CO-R⁶, P(O)(OR⁷)(OR⁸) oder -SO₂-R⁹ bedeutet,
worin

10 R⁶

Cycloalkyl oder Halogen-substituiertes Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlen-
stoffatomen, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet, oder

15 R⁶

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlen-
stoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder Trifluor-
methyl substituiert sind,
oder

geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen bedeutet,
oder

15 eine Gruppe der Formel -NR¹⁰R¹¹ bedeutet,
worin

20 R¹⁰ und R¹¹

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

25 R⁶

einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus
der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls durchgeradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30 R⁷ und R⁸

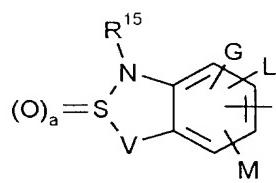
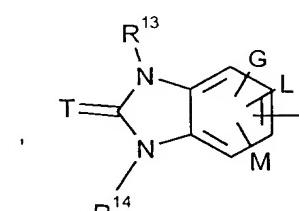
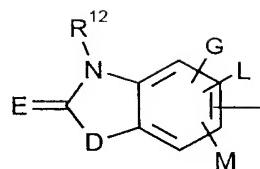
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

35 R⁹

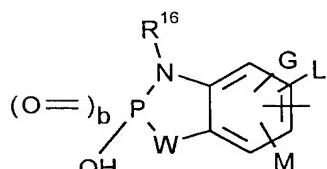
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phe-
nyl bedeutet

40 A

für einen Rest der Formel



45 oder



steht,
worin

50 G, L und M

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Halogen, Cyano,
Formyl, Trifluormethyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
6 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁷R¹⁸ stehen,
worin

EP 0 738 726 A1

R¹⁷ und R¹⁸

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

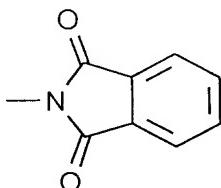
R¹²

5

Wasserstoff, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyloxycarbonyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_c-NR¹⁹R²⁰, R²¹-N-SO₂-R²², R²³R²⁴-N-SO₂⁻, R²⁵-S(O)_d- oder

10

15



20

substituiert sind,
worin

25

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R¹⁹, R²⁰ und R²¹

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

35

R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

40

R²² und R²⁵

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Tolyl bedeuten,
oder

45

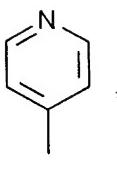
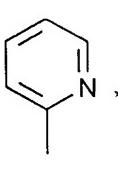
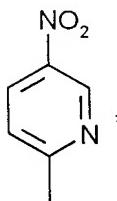
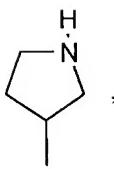
50

55

R¹²

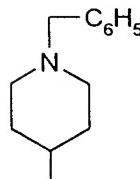
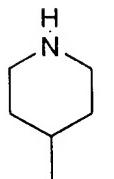
einen Rest der Formeln

5

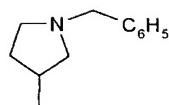


10

15



oder



20

25

bedeutet oder

eine Gruppe der Formel -COCl₃ oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls Trifluormethyl, Trichlormethyl oder durch eine Gruppe der Formel -OR²⁶ substituiert ist, worin

30 R²⁶

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Aryl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder

35 R¹²

eine Gruppe der Formel -(CO)_e-NR²⁷R²⁸, -NR²⁹-SO₂R³⁰, R³¹R³²-N-SO₂- oder R³³-S(O)_f bedeutet,
worin

40 e

die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²⁷ und R²⁸ und R²⁹

jeweils die oben angegebene Bedeutung von R¹⁹, R²⁰ und R²¹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

45 R³¹ und R³²

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

f

die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

50 R³⁰ und R³³

die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R²² und R²⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

D

ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

55 E

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,

T

ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,

EP 0 738 726 A1

	R ¹³ und R ¹⁴	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
5	T	ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R ¹³ und R ¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R ¹² , R ¹³ und R ¹⁴ nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR ³⁴ bedeuten, worin R ³⁴ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R ¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
10	R ³⁴	Cyano oder eine Gruppe der Formel - CO ₂ R ³⁵ bedeutet, worin
15	R ³⁵	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro oder Halogen substituiert sind,
20	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R ¹⁴ bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
25	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
25	R ¹⁵ und R ¹⁶	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und deren tautomeren Formen, Isomere und Salze.
30	2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß	
35	R ¹	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel - OR ² , O-SO ₂ R ³ oder -NR ⁴ R ⁵ steht, worin
40	R ²	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
45	R ³	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Toluolyl bedeutet
50	R ⁴ und R ⁵	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten, oder
55	R ⁴ oder R ⁵	eine Gruppe der Formel -CO-R ⁶ , P(O)(OR ⁷)(OR ⁸) oder -SO ₂ -R ⁹ bedeutet, worin
	R ⁶	Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet, oder
	R ⁶	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

EP 0 738 726 A1

eine Gruppe der Formel -NR¹⁰R¹¹ bedeutet,
worin

5 R¹⁰ und R¹¹

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

10 R⁶

Isoxazolyl, Furyl, Thienyl, Pyrryl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,

15 R⁷ und R⁸

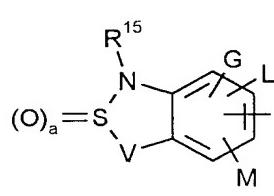
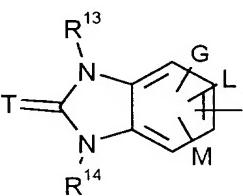
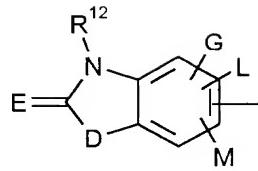
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁹

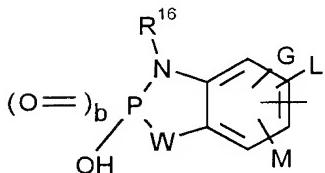
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

A

für einen Rest der Formel



30 oder



35

steht,
worin

G, L und M

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe der Formel -CO-NR¹⁷R¹⁸ stehen,
worin

40

R¹⁷ und R¹⁸

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

45

R¹²

Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

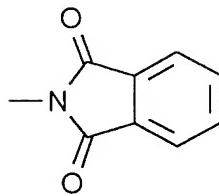
50

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder

55

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl, Benzyloxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_c-NR¹⁹R²⁰, R²¹-N-SO₂-R²², R²³R²⁴-N-SO₂-, R²⁵-S(O)_d- oder

5



10

substituiert sind,
worin

c

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15 R¹⁹, R²⁰ und R²¹

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperezinyl- oder Piperidyrlring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Methyl, Ethyl oder Acetyl substituiert sind,

20

R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R¹⁷ und R¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

R²² und R²⁵

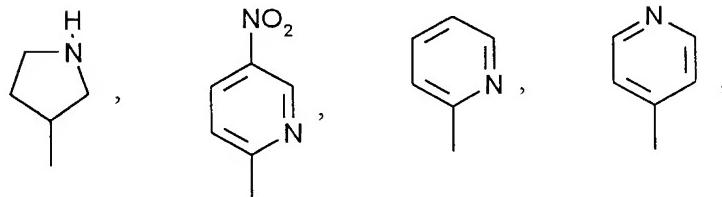
gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Tolyl bedeuten,
oder

30

R¹²

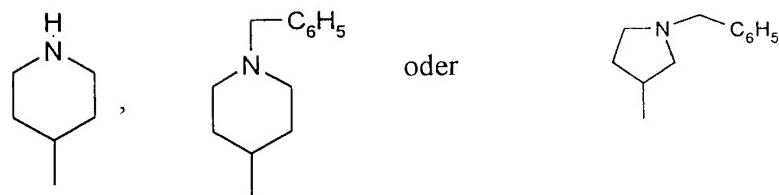
einen Rest der Formeln

35



40

45



50

bedeutet oder

55

eine Gruppe der Formel -COCl₃ oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl oder eine Gruppe der Formel -OR²⁶ substituiert ist,
worin

EP 0 738 726 A1

	R ²⁶	Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert ist, oder
5	R ¹²	eine Gruppe der Formel -(CO) _e -NR ²⁷ R ²⁸ , -NR ²⁹ -SO ₂ R ³⁰ , R ³¹ R ³² -N-SO ₂ - oder R ³³ -S(O) _f bedeutet, worin
10	e	die oben angegebene Bedeutung von c hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
	R ²⁷ , R ²⁸ und R ²⁹	die jeweils oben angegebene Bedeutung von R ¹⁹ , R ²⁰ und R ²¹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
15	R ³¹ und R ³²	die oben angegebene Bedeutung von R ¹⁷ und R ¹⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
20	f	die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
25	R ³⁰ und R ³³	die jeweils oben angegebene Bedeutungen von R ²² und R ²⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	D	ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,
	E	ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,
	T	ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,
30	R ¹³ und R ¹⁴	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
35	T	ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R ¹³ und R ¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R ¹² , R ¹³ und R ¹⁴ nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR ³⁴ bedeuten, worin R ³⁴ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R ¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
40	R ³⁴	Cyano oder eine Gruppe der Formel -CO ₂ R ³⁵ bedeutet worin
45	R ³⁵	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R ¹⁴ bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
50	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
55	R ¹⁵ und R ¹⁶	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und deren tautomeren Formen, Isomere und Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

EP 0 738 726 A1

1	R ¹	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel - OR ² , O-SO ₂ R ³ oder -NR ⁴ R ⁵ steht, worin
5	R ²	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
10	R ³	Methyl, Ethyl, Phenyl oder Toluolyl bedeutet,
15	R ⁴ und R ⁵	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, tert.Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten, oder
20	R ⁴ oder R ⁵	eine Gruppe der Formel -CO-R ⁶ , P(O)(OR ⁷)(OR ⁸) oder -SO ₂ R ⁹ bedeutet, worin
25	R ⁶	Cyclopropyl, Fluor-substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluorethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxy oder Wasserstoff bedeutet,
30	R ⁶	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Thioalkyl-oder Acyl ist jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder eine Gruppe der Formel -NR ¹⁰ R ¹¹ bedeutet, worin
35	R ¹⁰ und R ¹¹	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
40	R ⁶	Isoazolyl, Furyl, Oxazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,
	R ⁷ und R ⁸	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
	R ⁹	Methyl oder Phenyl bedeutet,
45		

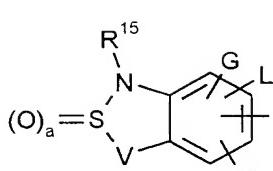
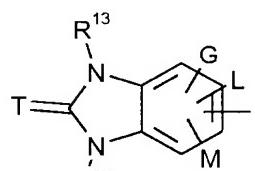
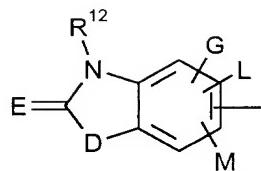
50

55

EP 0 738 726 A1

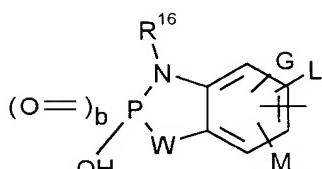
A

für einen Rest der Formel



10

20



20

steht,
worin

G. Lund M.

gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Nitro, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für eine Gruppe -CO-NH₂ stehen.

25

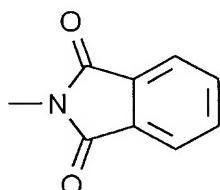
B¹²

Wasserstoff, Cyclopropylcarbonyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, oder

30

zu 3 Kohlenstoffatomen, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Azido, Trifluormethyl, Pyridyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyloxycarbonyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und/oder durch eine Gruppe der Formel - (CO)_c-NR¹⁹R²⁰, R²¹-N-SO₂-R²², R²³R²⁴-N-SO₂-, R²⁵-S(O)_d- oder

35



45

substituiert ist,
worin

50

6

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet.

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} und R^{24}

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten.

55

d

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

EP 0 738 726 A1

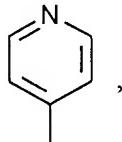
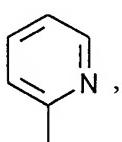
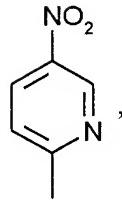
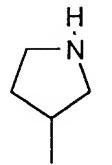
R²² und R²⁵

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Tolyl bedeuten, oder

5 R¹²

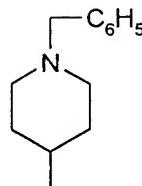
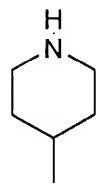
einen Rest der Formeln

10

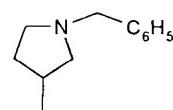


15

20



oder



25

bedeutet oder

eine Gruppe der Formel -COCl₃ oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trichlormethyl, eine Gruppe der Formel -OR²⁶ substituiert ist, worin

30

R²⁶

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, oder

35

R¹²

eine Gruppe der Formel -(CO)_e-NR²⁷R²⁸ oder R³³-S(O)_f bedeutet, worin

40

e

die Zahl 1 bedeutet,

45

R²⁷ und R²⁸

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

46

f

die oben angegebene Bedeutung von d hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

50

R³³

Methyl, Phenyl, Tollyl oder Benzyl bedeutet,

51

D

ein Sauerstoff oder Schwefelatom bedeutet,

52

E

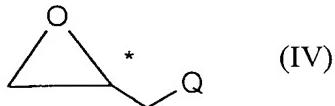
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel NH bedeutet,

53

T

ein Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet,

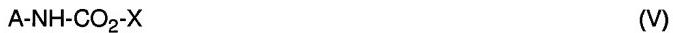
EP 0 738 726 A1

	R ¹³ und R ¹⁴	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
5	T	ein Schwefelatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß R ¹³ und R ¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben, aber nicht für Wasserstoff stehen, oder im Fall, daß R ¹² , R ¹³ und R ¹⁴ nicht für Wasserstoff stehen, E und/oder T eine Gruppe der Formel NR ³⁴ bedeuten, worin R ³⁴ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben angegebene Bedeutung von R ¹² hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, oder
10		
15	R ³⁴	Cyano oder eine Gruppe der Formel - CO ₂ R ³⁵ bedeutet, worin
20	R ³⁵	Benzyl oder Phenyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Nitro substituiert sind,
25	V und W	die oben angegebene Bedeutung von D haben oder die oben aufgeführte Gruppe N-R ¹⁴ bedeuten und mit dieser gleich oder verschieden sind,
30	a	eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
35	b	eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
	R ¹⁵ und R ¹⁶	die oben angegebene Bedeutung von R ¹² haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und deren tautomeren Formen, Isomere und Salze.
40	4.	Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß G, L und M für Wasserstoff stehen, und der Oxazolidinonrest in den Positionen 5 oder 6 an den Phenytring angebunden ist.
45	5.	Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man
	[A] Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (III)	
50		A-N=C=O (II)
	oder	
		A-CO-N ₃ (III)
55	in welchen	
	A	die oben angegebene Bedeutungen hat, mit Lithiumbromid/(C ₄ H ₉) ₃ P(O) und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)
		
55	in welcher	
	Q	für C ₁ -C ₆ -Acyloxy steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt,
 und im Fall $R^1 = OH$ durch eine typische Esterverseifung oder durch eine typische Umesterung die Hydroxyfunktion freisetzt,
 oder

5

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



10

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat
 und

15

X für eine typische Schutzgruppe, vorzugsweise Benzyl steht
 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Lithiumalkylen oder Lithium-N-alkyl- oder Lithium-N-silylalkylamiden, vorzugsweise N-Butyllithium, mit Epoxiden der allgemeinen Formel (IV) umsetzt,

20

oder

[C] im Fall $R^1 = OH$, zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Abspaltung von Stickstoff in Alkoholen in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)

25



in welcher

30

A die oben angegebene Bedeutung hat
 und

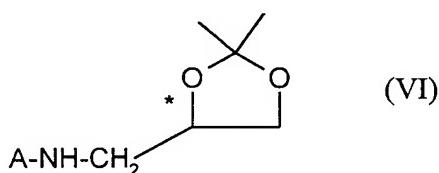
Y für geradkettiges oder verzweigtes C_2-C_6 -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl steht,
 überführt,

35

und in einem zweiten Schritt wie unter [A] beschrieben in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Lithium-N-alkyl- oder N-Silylalkylamiden oder n-Butyllithium und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV) umsetzt,
 oder

40

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



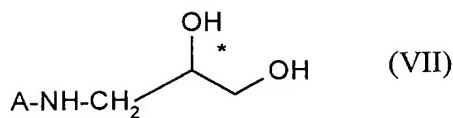
50

in welcher

55

A die oben angegebene Bedeutung hat,
 entweder direkt mit Säuren und Kohlensäurediethylester umsetzt,
 oder zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Säuren die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

5



10

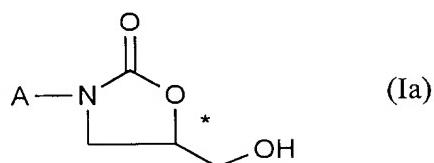
- A die oben angegebene Bedeutung hat,
herstellt,
und anschließend in Anwesenheit eines Hilfsmittels in inerten Lösemitteln cyclisiert,

15

oder

[E] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

20



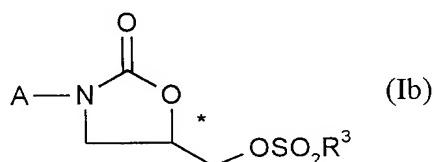
25

in welcher

30

- A die oben angegebene Bedeutung hat,
durch Umsetzung mit (C_1 - C_4)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und
in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

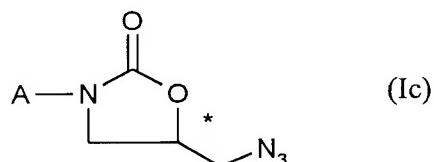
35



40

- in welcher
A und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, überführt,
anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

45



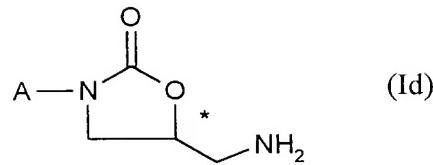
50

in welcher

55

- A die oben angegebene Bedeutung hat,
herstellt,
in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C_1 - C_4 -O) $_3$ -P oder PPh₃, vorzugsweise (CH₃O) $_3$ P
in inerten Lösemitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

5



10

in welcher

- A die oben angegebene Bedeutung hat,
überführt,
und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel
(VIII)

15



20

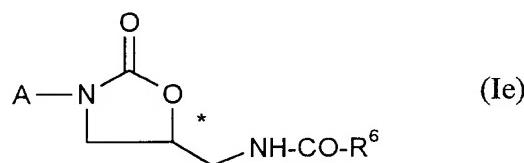
in welcher

- R^6 die oben angegebene Bedeutung hat
und

25

- R^{36} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁶ steht,
in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

30



35

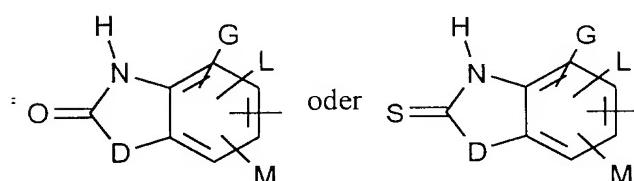
in welcher
A und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,
herstellt,

40

oder

[F] im Fall A =

45

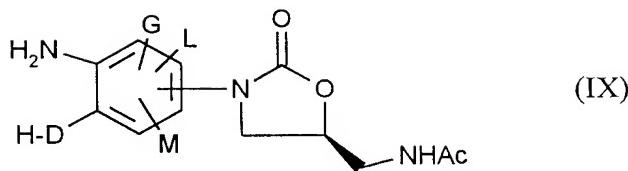


50

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

55

5



10

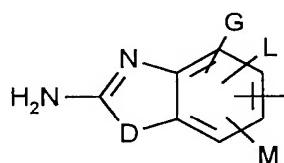
in welcher

G, L, M und D die oben angegebene Bedeutung haben, entweder mit Carbonyldiimidazol bzw. Thiocarbonyldiimidazol in Dimethylformamid oder durch Umsetzung mit $\text{KS-CO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$ / CH_3OH und anschließender Zugabe von Wasser cyclisiert,

im Fall A =

15

20



25

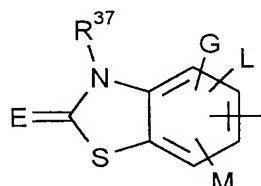
die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit $\text{BrCN} / \text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{OH}$ umsetzt,
oder

[G] im Fall $\text{R}^{12} \neq \text{H}$, ausgehend von den Verbindungen mit $\text{R}^1 = \text{NH-COCH}_3$ eine Acylierung oder eine Alkylierung unter Doppelbindungsverschiebung durchführt, oder

30

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit dem Rest

35



40

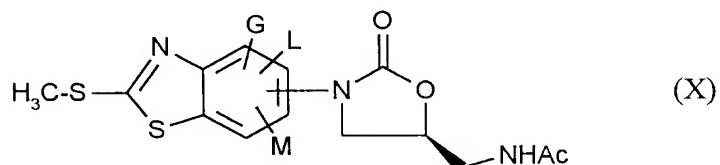
worin

R^{37} $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, vorzugsweise $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ bedeutet,
und $\text{E} = \text{O}$,

45

Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

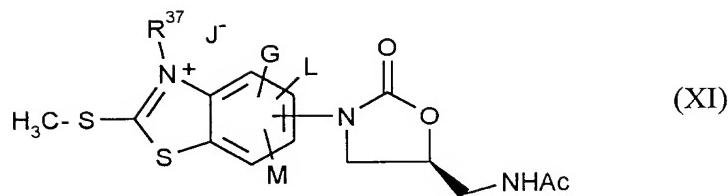
50



55

in welcher

G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,
zunächst durch Umsetzung mit $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkylhalogeniden}$, bevorzugt $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyljodiden}$, in inerten Lösemitteln in die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



10

in welcher

R³⁷ für C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise für C₁-C₃-Alkyl steht,
und
G, L und M die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
und in einem letzten Schritt mit Methanol zur Reaktion bringt,
und im Fall E = S Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) einer Thermolyse unterzieht,
und im Fall der S-Oxide eine Oxidation nach üblicher Methode durchführt,
20 und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Alkylierung, Redoxreaktionen, Substitutionsreaktionen und/oder Verseifungen oder Ein- und Abbau von Schutzgruppen, einführt bzw. derivatisiert.

6. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.
25 7. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 5539

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)		
D,X	EP-A-0 609 441 (EISAI CO LTD) 10.August 1994 Siehe u.a. Seite 6, Formel B ---	1-7	C07D417/04 A61K31/425 C07D413/04 C07D263/58		
D,Y	EP-A-0 609 905 (UPJOHN CO) 10.August 1994 Siehe Ansprüche ---	1-7	C07D419/04 C07F9/6584 C07F9/6558		
D,Y	EP-A-0 311 090 (DU PONT) 12.April 1989 Siehe Ansprüche ---	1-7	C07D417/14 C07D413/06		
Y,D	J. MED. CHEM., Bd. 35, 1992, Seiten 1156-1165, XP002009380 PARK ET AL.: "Antibacterials. Synthesis and ..." * das ganze Dokument * -----	1-7			
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)					
C07D A61K					
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchesort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
MÜNCHEN	25.Juli 1996	Steendijk, M			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist				
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument				
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				